PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01.02.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.02.2001 25.09.2001 14.12.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/27349 2001/292388 2001/382232**

(33) Země priority: **JP JP JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **(Věstník č: 3/2004)**

(86) PCT číslo: **PCT/JP2002/000831**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/062764**

(21) Číslo dokumentu: **2003-2321**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

C 07 D 217/24	C 07 D 417/04
C 07 D 401/12	A 61 K 31/472
C 07 D 401/06	A 61 K 31/4365
C 07 D 417/06	A 61 P 5/48
C 07 D 405/06	
C 07 D 495/04	
C 07 D 413/04	
C 07 D 401/04	

(71) Přihlašovatel:

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., Osaka, JP

(72) Původce:

Oi Satoru, Nara, JP
Ikedou Koji, Himeji-shi, JP
Takeuchi Koji, Chapel Hill, JP
Ogino Masaki, Nishinomiya-shi, JP
Banno Yoshihiro, Suita-shi, JP
Tawada Hiroyuki, Takatsuki-shi, JP
Yamane Taihei, Takarazuka-shi, JP

(74) Zástupce:

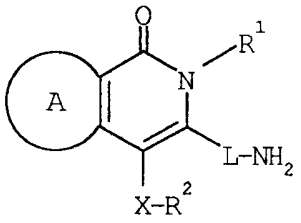
Nowaková Naděžda RNDr. CSc., Nad Ohradou 3, Praha 3, 15004

(54) Název přihlášky vynálezu:

Kondenzovaná heterocyklická sloučenina, její použití a farmaceutický přípravek

(57) Anotace:

Předložené řešení poskytuje sloučeninu obecného vzorce I, v němž kruh A znamená popřípadě substituovaný 5- až 10-členný aromatický kruh, R^1 a R^2 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu, X znamená vazbu a podobně, a L znamená dvojvaznou uhlovodíkovou skupinu, a její sůl, kromě 3-(aminomethyl)-2,6,7-trimethyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu, 3-(aminomethyl)-2-methyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu, 3-(aminomethyl)-6-chlor-2-methyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu a 3-(aminomethyl)-2-isopropyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu. Tato sloučenina vykazuje vynikající aktivitu při inhibování peptidasy a je užitečná jako činidlo pro profylaxi nebo léčení diabetes a podobně.



(I)

CZ 2003 - 2321 A3

28.11.03

2003-2321

Kondenzovaná heterocyklická sloučenina, její použití a farmaceutický přípravek

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nové kondenzované heterocyklické sloučeniny, která má aktivitu inhibovat peptidasu (s výhodou dipeptidyldipeptidasu IV), a která je užitečná jako profylaktické nebo terapeutické činidlo diabetes a podobně.

Dosavadní stav techniky

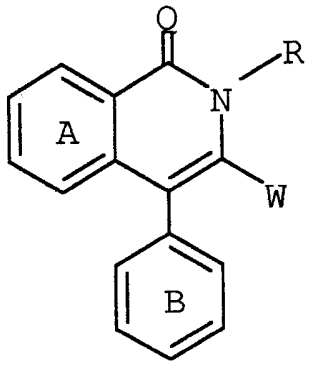
O peptidasach je známo, že souvisejí s mnoha onemocněními. Dipeptidyl-dipeptidasa IV (zde dále někdy zkracovaná jako DPP-IV), která je jedním druhem peptidas, je serinová proteasa, která se specificky váže s peptidem obsahujícím prolin (nebo alanin) a je druhá z N-konce a štěpí se na C-koncové straně prolinu (nebo alaninu) za vzniku dipeptidu. Bylo ukázáno, že DPP-IV má stejnou molekulu jako CD26. Je popsáno, že je zahrnuta také v imunitním systému. I když úloha DPP-IV u savců nebyla ještě zcela objasněna, předpokládá se, že hraje důležitou úlohu při metabolismu neuropeptidů, aktivaci T buněk, adhezi rakovinových buněk na endoteliální buňky, invazi HIV do buněk a podobně. Konkrétně pak - z hlediska glykometabolismu - je DPP-IV zahrnuta v deaktivaci GLP-1 (glukagonu-podobný peptid-1) a GIP (žaludeční inhibiční peptid/na glukose závislý inzulinotropní peptid; gastric inhibitory peptide/glucose-dependent inzulinotropic peptide), což jsou inkretiny. Navíc pak, pokud jde o GLP-1, jeho poločas v plasmě je krátký, 1 až 2 minuty a o GLP-1 je známo, že je degradován působením DPP-IV a značně ztrácí svoji fysiologickou aktivitu kvůli GLP-1(9-36)amidu, což je degradační produkt DPP-IV, který působí na GLP-1 receptor jako antagonista. Je rovněž známo, že potlačení degradace GLP-1 inhibováním aktivity DPP-IV vede k zesílení fysiologické aktivity, kterou GLP-1 vykazuje, jako je například na koncentraci glukosy závislý inzulinotropní účinek a podobně. Na základě těchto skutečností se očekává, že tato sloučenina má aktivitu inhibovat DPP-IV, takže má účinek na zhoršenou toleranci glukosy, postprandiální hyperglykemii a

hyperglykemii nalačno pozorované u diabetes typu I a typu II a podobně, obezity nebo diabetických komplikací souvisejících s nimi a podobně.

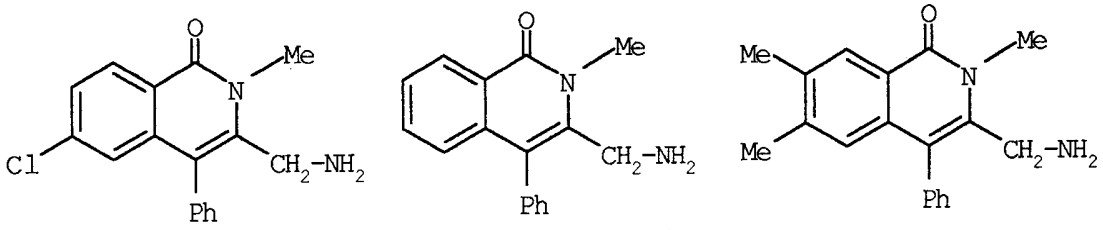
Jako terapeutická činidla pro diabetes používaná v současné době je známa sulfonylmočovina, biguanid, inhibitor α-glukosidasy a podobná činidla. I když sulfonylmočovina poskytuje silný hypoglykemický účinek, někdy způsobuje vážnou hypoglykemii a vyžaduje během používání pozornost. Biguanid snadno způsobuje mléčnou acidosu, která představuje relativně vážný vedlejší účinek. Inhibitor α-glukosidasy zpožďuje štěpení a absorpci glukosy v gastrointestinálním traktu a potlačuje zvýšení hladiny glukosy v krvi po jídle, ale vedlejší účinky pocitu distenze, diarhey a podobné jsou problematické (JOSLIN'S DIABETES MELLITUS, 13. vydání, strana 521 až 522).

V následujících publikacích jsou popsány isochinolonové sloučeniny.

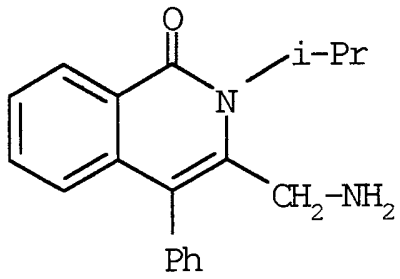
1) Japonský patentový spis JP-A-7-76573 popisuje sloučeninu vzorce



v němž kruh A a kruh B znamenají popřípadě substituované benzenové kruhy; Q znamená atom kyslíku nebo atom síry; R znamená atom vodíku, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu a podobné; W znamená skupinu $-CH_2OH$, $-CH_2NHR^1$, $-CH_2CH_2NHR^1$ (R^1 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu) a podobné, jako výchozí materiál sloučeninu, která má antagonistický účinek na vápník a podobné, přičemž specifickými příklady jsou

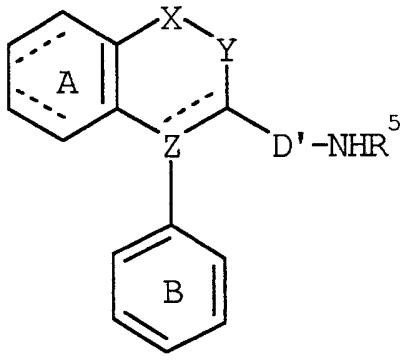


2) *Archiv der Pharmazie* **1991**, *324*, 809 až 814, popisuje a sloučeninu vzorce



jako výchozí materiál sloučenina, která vykazuje protikřečové účinky.

3) Japonský patentový spis JP-A-7-10844 popisuje sloučeninu obecného vzorce



v němž kruh A je popřípadě substituován; kruh B znamená popřípadě substituovaný benzenový ring; jedna ze skupin X a Y znamená skupinu -NR^1- (R^1 znamená atom vodíku, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu a podobné), -O- nebo -S-, druhá skupina znamená skupinu -CO-, -CS- a podobné; ⎯ znamená jednoduchou

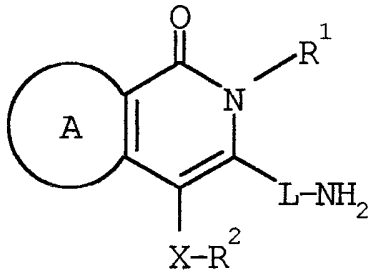
vazbu nebo dvojnou vazbu; Z znamená atom uhlíku a podobné; D' znamená C_{1-3} alkylenovou skupinu; a R^5 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu] jako výchozí materiál sloučeniny, která má inhibiční účinek na acyl-CoA cholesteryl-acyl-transferasu (ACAT) a podobně.

Neexistuje však žádný odkaz, který by ukazoval, že tyto sloučeniny mají aktivitu inhibovat peptidasu (s výhodou DPP-IV).

Existuje tedy potřeba vyvinout takovou sloučeninu, která by měla aktivitu inhibovat peptidasu (s výhodou DPP-IV), která by byla užitečná jako profylaktické nebo terapeutické léčivo diabetes a podobně a která by měla lepší vlastnosti, pokud jde o účinnost, dobu trvání účinku, specifičnost, nízkou toxicitu a podobně.

Podstata vynálezu

Autoři předloženého vynálezu jako první zjistili, že sloučenina obecného vzorce I



(I)

v němž

kruh A znamená popřípadě substituovaný 5 až 10-členný aromatický kruh;

R^1 a R^2 mají stejný nebo různý význam a každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu;

X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu); a

L znamená dvojvaznou uhlovodíkovou skupinu,

a její sůl,

které se vyznačují takovou chemickou strukturou, v níž aminová skupina je navázána na kondenzovaný heterocyklus dvojvaznou uhlovodíkovou skupinou,

mají lepší aktivitu inhibovat peptidasu (s výhodou DPP-IV) a jsou užitečné jako profylaktické nebo terapeutické činidlo u diabetes a podobně. Na základě tohoto zjištění autoři předloženého vynálezu podnikli intenzivní studie a dokončili předložený vynález.

Předložený vynález se tedy týká:

1) sloučeniny obecného vzorce I nebo jeho soli s výjimkou 3-(aminomethyl)-2,6,7--trimethyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu,
3-(aminomethyl)-2-methyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu,
3-(aminomethyl)-6-chlor-2-methyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu a
3-(aminomethyl)-2-isopropyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu,

2) sloučeniny podle odstavce ad 1), v němž 5 až 10-členný aromatický kruh A znamená benzenový kruh,

3) sloučeniny podle odstavce ad 1), v němž kruh A znamená 5 až 10-členný aromatický kruh, popřípadě nesoucí 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny sestávající z

a) atomu halogenu,
b) nitroskupiny,

c) kyanové skupiny,

d) C_{1-3} alkylenedioxyskupiny,

e) C_{1-10} alkylové skupiny nebo C_{2-10} alkenylové skupiny, z nichž každá popřípadě nese 1 až 3 substituenty vybrané z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, karboxylové

skupiny, alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku, karbamoylové skupiny, kyanové skupiny, aminové skupiny, alkanoylaminové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku, alkylsulfonylaminové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku,

f) popřípadě substituované hydroxylové skupiny,

g) acylové skupiny,

h) popřípadě substituované aminové skupiny,

i) arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku,

j) popřípadě substituované thiolové skupiny a

k) popřípadě substituované heterocyklické skupiny,

4) sloučeniny podle odstavce ad 1), v němž R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku,

5) sloučeniny podle odstavce ad 1), v němž R^1 znamená alkylovou skupinu se 4 až 10 atomy uhlíku,

6) sloučeniny podle odstavce ad 1), v němž X znamená vazbu nebo skupinu -O-,

7) sloučeniny podle odstavce ad 1), v němž dvojvazná uhlovodíková skupina L znamená alkylenovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku,

8) sloučeniny podle odstavce ad 1), v němž R^2 znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu,

9) sloučeniny podle odstavce ad 1), v němž R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku nebo aralkylovou skupinu se 7 až 13 atomy uhlíku, z nichž každá má popřípadě 1 až 3 substituenty vybrané z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, nitroskupiny, aminové skupiny, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aromatickou heterocyklickou skupinu a cycloalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku,

10) sloučeniny podle odstavce ad 1), kterou je
2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-1,3-thiazol-4--karbonitril,
2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-1,3-thiazol-4--karboxylová kyselina,
2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-1,3-thiazol-4--karboxamid,
ethylester 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]--1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny,
(E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-2-propenamid,
(E)-3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-2-propenamid,
3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid,
2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]oxy]acetamid
nebo jejich soli,

11) krystalu 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-1,3-thiazol-4-karbonitrilu nebo jeho soli,

12) krystalu 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-1,3-thiazol-4-karboxamidu nebo jeho soli,

13) krystalu 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]--1,3-thiazol-4-karboxamidu nebo jeho soli,

14) krystalu ethylesteru 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6--isochinolyl]-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny nebo jeho soli,

15) krystalu (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-2-propenamidu nebo jeho soli,

16) krystalu (E)-3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-2-propenamidu nebo jeho soli,

17) krystalu 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamidu nebo jeho soli,

18) krystalu 2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-oxy]acetamidu nebo jeho soli,

19) farmaceutického činidla obsahujícího sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl,

20) farmaceutického činidla obsahujícího farmaceutické činidlo podle odstavce ad 19) shora v kombinaci s alespoň jedním členem vybraným z inzulinového přípravku, inzulinového sensitizátoru, inhibitoru α-glukosidasy, biguanidu a inzulinového sekretagogu,

21) činidla pro profylaxi nebo léčení diabetu, které obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její sůl nebo její proléčivo,

22) činidla pro profylaxi nebo léčení diabetických komplikací, které obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její sůl nebo její proléčivo,

23) činidla pro profylaxi nebo léčení sdílené tolerance vůči glukose, které obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její sůl nebo její proléčivo,

24) činidla pro profylaxi nebo léčení obezity, které obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její sůl nebo její proléčivo,

25) inhibitoru peptidasy obsahujícího sloučeninu obecného vzorce I, její sůl nebo její proléčivo,

26) inhibitoru podle shora uvedeného odstavce ad 25), v němž peptidasa znamená dipeptidyldipeptidasu IV,

27) způsobu profylaxe nebo léčení diabetu u savce, vyznačujícího se tím, že se savci podává sloučenina obecného vzorce I, její sůl nebo její proléčivo,

28) způsobu profylaxe nebo léčení diabetických komplikací u savce, vyznačujícího se tím, že se savci podává sloučenina obecného vzorce I, její sůl nebo její proléčivo,

29) způsobu profylaxe nebo léčení sdílené tolerance vůči glukose u savce, vyznačujícího se tím, že se savci podává cyklická sloučenina obecného vzorce I, její sůl nebo její proléčivo,

30) způsobu profylaxe nebo léčení obezity u savce, vyznačujícího se tím, že se savci podává sloučenina obecného vzorce I, její sůl nebo její proléčivo,

31) způsobu inhibování peptidasy u savce, vyznačujícího se tím, že se savci podává sloučenina obecného vzorce I, její sůl nebo její proléčivo,

32) použití sloučeniny obecného vzorce I, její soli nebo jejího proléčiva pro výrobu činidla pro profylaxi nebo léčení diabetu,

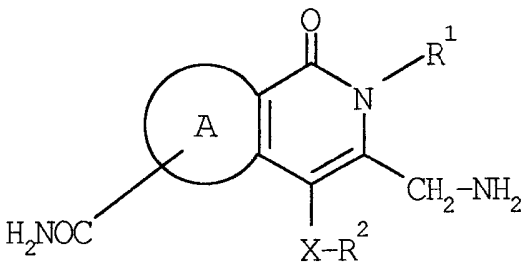
33) použití sloučeniny obecného vzorce I, její soli nebo jejího proléčiva pro výrobu činidla pro profylaxi nebo léčení diabetických komplikací,

34) použití sloučeniny obecného vzorce I, její soli nebo jejího proléčiva pro výrobu činidla pro profylaxi nebo léčení sdílené tolerance vůči glukose,

35) použití sloučeniny obecného vzorce I, její soli nebo jejího proléčiva pro výrobu činidla pro profylaxi nebo léčení obezity,

36) použití sloučeniny obecného vzorce I, její soli nebo jejího proléčiva pro výrobu ihibitoru peptidasy,

37) způsobu výroby sloučeniny obecného vzorce



v němž

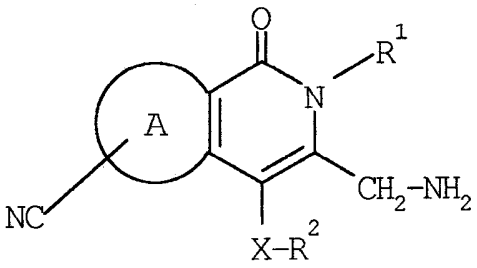
kruh A znamená 5 až 10-členný aromatický kruh;

R^1 a R^2 mají stejný nebo různý význam, přičemž každý znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu;

a

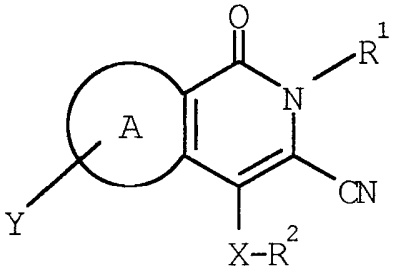
X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu),

nebo její soli, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce



v němž symboly znamenají jak shora uvedeno, nebo její sůl podrobí hydrolýze,

38) sloučeniny obecného vzorce



v němž

kruh A znamená 5 až 10-členný aromatický kruh;

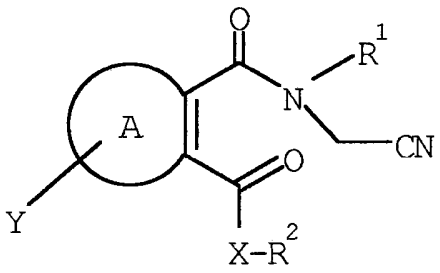
R^1 a R^2 mají stejný nebo různý význam, přičemž každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu;

X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu) a

Y znamená atom halogenu,

nebo její soli,

39) sloučeniny obecného vzorce



v němž

kruh A znamená 5 až 10-členný aromatický kruh;

R^1 a R^2 mají stejný nebo různý význam, přičemž každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a

X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu); a

Y znamená atom halogenu,

nebo její soli, a podobně.

Podrobný popis vynálezu

Každý symbol obecného vzorce I je dále podrobně popsán.

Pojem "5 až 10-členný aromatický kruh" "popřípadě substituovaného 5 až 10-členného aromatického kruhu" A znamená například 5 až 10-členný aromatický uhlovodíkový kruh nebo 5 až 10-členný aromatický heterocyklus.

Mezi výhodné příklady 5 až 10-členného aromatického uhlovodíkového kruhu patří benzen, naftalen a podobné.

Mezi výhodné příklady 5- až 10-členného aromatického heterocyklu patří 5 až 10-členný aromatický heterocyklus obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku jako atomů tvořících kruh, kromě atomů uhlíku, jako je například furan, thiofen, pyrrol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, imidazol,

pyrazol, 1,2,3-oxadiazol, furazan, 1,2,3-thiadiazol, 1,2,3-triazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, triazin, benzofuran, isobenzofuran, benzo[b]thiofen, indol, isoindol, 1H-indazol, benzimidazol, benzoxazol, 1,2-benzoisoxazol, benzothiazol, 1,2-benzoisothiazol, 1H-benzotriazol, chiinolin, isochinolin a podobné.

"5 až 10-členný aromatický kruh" znamená s výhodou benzenový kruh, naftalenový kruh, thiofenový kruh, pyridinový kruh a podobné. Z nich je výhodným benzenový kruh.

"5 až 10-členný aromatický kruh" má popřípadě 1 až 3 substituenty ve vhodné poloze (ve vhodných polohách). Mezi příklady těchto substituentů patří "atom halogenu", "nitroskupina", "kyanová skupina", "C_{1-3} alkylenedioxyskupina", "popřípadě substituovaná alkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku", "popřípadě substituovaná alkenylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku", "popřípadě substituovaná alkynylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku", "popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku", "popřípadě substituovaná cykloalkenylová skupina se 3 to 10 atomy uhlíku", "popřípadě substituovaná cykloalkadienylová skupina se 4 až 10 atomy uhlíku", "popřípadě substituovaná arylová skupina se 6 až 14 atomy uhlíku", "popřípadě substituovaná heterocyklická skupina", "acylová skupina", "popřípadě substituovaná aminová skupina", "popřípadě substituovaná hydroxylová skupina", "popřípadě substituovaná thiolová skupina", "amidinová skupina" a podobné.

Jako "atom halogenu" se může použít například atom fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně. Výhodný je atom fluoru, chloru a bromu.

Mezi příklady "C_{1-3} alkylendioxyskupiny" patří methylendioxyskupina, ethylendioxyskupina a podobné skupiny.

Jako "alkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku" "popřípadě substituované alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku" se může například použít methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, *sek*-butylová, *terc*-butylová, pentylová,

isopentylová, neopentylová, 1-ethylpropylová, hexylová, isohexylová, 1,1-dimethylbutylová, 2,2-dimethylbutylová, 3,3-dimethylbutylová, 2-ethylbutylová, heptylová, oktylová, nonylová, decylová a podobné skupiny.

Jako "alkenylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku" "popřípadě substituované alkenylové skupiny se 2 až 10 atomy uhlíku" se může použít například ethenylová, 1-propenylová, 2-propenylová, 2-methyl-1-propenylová, 1-butenylová, 2-butenylová, 3-butenylová, 3-methyl-2-butenylová, 1-pentenylová, 2-pentenylová, 3-pentenylová, 4-pentenylová, 4-methyl-3-pentenylová, 1-hexenylová, 3-hexenylová, 5-hexenylová, 1-heptenylová, 1-oktenylová a podobné skupiny.

Jako "alkynylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku" "popřípadě substituované alkynylové skupiny se 2 až 10 atomy uhlíku" se může použít například ethynylová, 1-propinylová, 2-propynylová, 1-butynylová, 2-butynylová, 3-butynylová, 1-pentynylová, 2-pentynylová, 3-pentynylová, 4-pentynylová, 1-hexynylová, 2-hexynylová, 3-hexynylová, 4-hexynylová, 5-hexynylová, 1-heptynylová, 1-oktynylová a podobné skupiny.

Shora uvedená "alkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku", "alkenylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku" a "alkynylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku" má popřípadě 1 až 3 substituenty v substituovatelných polohách.

Jako tyto substituenty se může použít například cykloalkylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku, arylová skupina se 6 až 14 atomy uhlíku (např. fenylová, naftylová a podobná skupina), aromatická heterocyklická skupina (např. thienylová, furylová, pyridylová, oxazolylová, thiazolylová, chinolylová a podobná skupina), nearomatická heterocyklická skupina (např. tetrahydrofurylová, morfolinová, thiomorfolinová, piperidinová, pyrrolizinylová, piperazinylová a podobná skupina), aralkylová skupina se 7 až 13 atomy uhlíku, aminová skupina popřípadě mono nebo di-substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylovou skupinou se 2 až 8 atomy uhlíku (např. alkanoylová skupina, alkoxykarbonylová skupina a podobná skupina), alkyl-

sulfonylaminová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, amidinová skupina, acylová skupina se 2 až 8 atomy uhlíku (např. alkanoylová skupina, alkoxykarbonylová skupina a podobná skupina), alkylsulfonylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, karbamoylová skupina popřípadě mono nebo di-substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, sulfamoylová skupina popřípadě mono nebo di-substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylová skupina, hydroxylová skupina, alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovaná 1 až 3 atomy halogenu např. atomem fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně), alkenyloxyskupina se 2 až 5 atomy uhlíku popřípadě substituovaná 1 až 3 atomy halogenu (např. atomem fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně), cykloalkyloxyskupina se 3 až 7 atomy uhlíku, aralkyloxyskupina se 7 až 13 atomy uhlíku, aryloxyskupina se 6 až 14 atomy uhlíku (např. fenyloxyskupina, naftyloxyskupina a podobné skupiny), thiolová skupina, alkylthioskupina s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovaná 1 až 3 atomy halogenu (např. atomem fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně), aralkylthioskupina se 7 až 13 atomy uhlíku, arylthioskupina se 6 až 14 atomy uhlíku (např. fenylthioskupina, naftylthioskupina a podobné skupiny), sulfoskupina, kyanová skupina, azidová skupina, nitroskupina, nitrososkupina, atom halogenu (např. atom fluoru, chloru, bromu a jodu) a podobné.

"Cykloalkylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku" "popřípadě substituované cykloalkylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku" znamená například cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, bicyklo[2.2.1]heptylovou, bicyklo[2.2.2]oktylovou, bicyklo[3.2.1]oktylovou, bicyklo-[3.2.2]nonylovou, bicyklo[3.3.1]nonylovou, bicyklo[4.2.1]nonylovou, bicyklo[4.3.1]decylovou a podobnou skupinu.

"Cykloalkenylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku" "popřípadě substituované cykloalkenylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku" znamená například 2-cyklopenten-1-ylovou, 3-cyklopenten-1-ylovou, 2-cyklohexen-1-ylovou, 3-cyklohexen--1-ylovou a podobnou skupinu.

"Popřípadě substituovaná cykloalkadienylová skupina se 4 až 10 atomy uhlíku" "popřípadě substituované cykloalkadienylové skupiny se 4 až 10 atomy uhlíku" znamená například 2,4-cyklopentadien-1-ylovou, 2,4-cyklohexadien-1-ylovou, 2,5-cyklohexadien-1-ylovou a podobnou skupinu.

"Arylová skupina se 6 až 14 atomy uhlíku" "popřípadě substituované arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku" znamená například fenylovou, naftylovou, antrylovou, fenantrylovou, acenaftylenylovou, bifenylylovou a podobnou skupinu. Z nich jsou výhodné fenylová, 1-naftylová, 2-naftylová a podobné skupiny.

Příkladem "heterocyklické skupiny" "popřípadě substituované heterocyklické skupiny" je nearomatická heterocyklická skupina a aromatická heterocyklická skupina.

Nearomatická heterocyklická skupina znamená například 5 až 7-člennou monocyklickou nearomatickou heterocyklickou skupinu nebo kondenzovanou nearomatickou heterocyklickou skupinu obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku jako atomů tvořících kruh, vedle atomů uhlíku. Tato nearomatická kondenzovaná heterocyklická skupina znamená například skupinu, v níž tyto 5 až 7-členné monocyklické nearomatické heterocyklické skupiny, 6-členný kruh obsahující 1 nebo 2 atomy dusíku, benzenový kruh nebo 5-členný kruh obsahující jeden atom síry jsou kondenzovány a podobně.

Mezi výhodné příklady nearomatické heterocyklické skupiny patří 1-pyrrolizinylová, piperidinová, morfolinová, thiomorfolinová, 1-piperazinylová, hexamethylenimin-1-ylová, oxazolidin-3-ylová, thiazolidin-3-ylová, imidazolidin-3-ylová, 2-oxoimidazolidin-1-ylová, 2,4-dioxoimidazolidin-3-ylová, 2,4-dioxooxazolidin-3-ylová, 2,4-dioxothiazolidin-3-ylová, 1,3-dioxoisoindol-2-ylová, 5-oxooxadiazol-3-ylová, 5-oxothiadiazol-3-ylová a podobná skupina.

Aromatická heterocyklická skupina znamená například 5 až 7-člennou monocyklickou aromatickou heterocyklickou skupinu nebo kondenzovanou aromatickou

heterocyklickkou skupinu, obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku jako atomů tvořících kruh vedle atomů uhlíku. Kondenzovaná aromatická heterocyklická skupina znamená například skupinu, v níž tyto 5 až 7-členné monocyklické aromatické heterocyklické skupiny a 6-členný kruh obsahující 1 nebo 2 atomy dusíku, benzenový kruh nebo 5-členný kruh obsahující jeden atom síry, jsou kondenzované a podobně.

Mezi výhodné příklady aromatické heterocyklické skupiny patří 2-furylová, 3-furylová, 2-thienylová, 3-thienylová, 2-pyridylová, 3-pyridylová, 4-pyridylová, 2--pyrimidinylová, 4-pyrimidinylová, 5-pyrimidinylová, 6-pyrimidinylová, 3-pyridazinylová, 4-pyridazinylová, 2-pyrazinylová, 1-pyrrolylová, 2-pyrrolylová, 3-pyrrolylová, 1-imidazolylová, 2-imidazolylová, 4-imidazolylová, 5-imidazolylová, 1-pyrazolylová, 3-pyrazolylová, 4-pyrazolylová, isoxazolylová, isothiazolylová, 2-thiazolylová, 4-thiazolylová, 5-thiazolylová, 2-oxazolylová, 4-oxazolylová, 5-oxazolylová, 1,2,4-oxadiazol-5-ylová, 1,3,4-oxadiazol-2-ylová, 1,3,4-thiadiazol-2-ylová, 1,2,4-triazol-1-ylová, 1,2,4-triazol-3-ylová, 1,2,3-triazol-1-ylová, 1,2,3-triazol-2-ylová, 1,2,3-triazol-4-ylová, tetrazol-4-ylová, tetrazol-5-ylová, 2-chinolylová, 3-chinolylová, 4-chinolylová, 2--chinazolylová, 4-chinazolylová, 2-chinoxalylová, 2-benzofurylová, 3-benzofurylová, 2-benzothienylová, 3-benzothienylová, 2-benzoxazolylová, 2-benzothiazolylová, benzimidazol-1-ylová, benzimidazol-2-ylová, indol-1-ylová, indol-3-ylová, 1H-indazol-3-ylová, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-ylová, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-6-ylová, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylová, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-ylová, 1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl a podobné skupiny.

Substituentem shora uvedené "popřípadě substituované cykloalkylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku", "popřípadě substituované cykloalkenylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku", "popřípadě substituované cykloalkadienylové skupiny se 4 až 10 atomy uhlíku", "popřípadě substituované arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku" a "popřípadě substituované heterocyklické skupiny" je například alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná 1 až 3 atomy halogenu (např. atomem fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně); alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku,

popřípadě substituovaná 1 až 3 atomy halogenu (např. atomem fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně); cykloalkylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku; arylová skupina se 6 až 14 atomy uhlíku (např. fenylová, naftylová a podobná skupina); aromatická heterocyklická skupina (např. thienylová, furylová, pyridylová, oxazolylová, thiazolylová a podobná skupina); nearomatická heterocyklická skupina (např. tetrahydrofurylová, morfolinová, thiomorfolinová, piperidinová, pyrrolizinylová, piperazinylová a podobná skupina); aralkylová skupina se 7 až 13 atomy uhlíku; aminová skupina, popřípadě mono nebo di-substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylovou skupinou s 1 až 15 atomy uhlíku (s výhodou se 2 až 8 atomy uhlíku) (např. alkanoylová skupina a podobně), jako je aminová, mono- nebo di-C_{2-10} alkanoylaminová, C_{1-10} alkoxy-karbonylaminová, karbamoylaminová, mono- nebo di-C_{1-10} alkyl-karbamoylaminová, C_{6-14} aryl-karbonylaminová, C_{3-10} cykloalkyl-karbonylaminová, C_{7-13} aralkyloxy-karbonylaminová, mono- nebo di-C_{1-10} alkylsulfonylaminová, C_{6-14} arylsulfonylaminová, C_{1-6} alkoxy-karbamoylaminová a podobná skupina; amidinová skupina; acylová skupina se 2 až 8 atomy uhlíku (např. alkanoylová skupina a podobná skupina); karbamoylová skupina popřípadě mono nebo di-substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku; sulfamoylová skupina popřípadě mono nebo di-substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku; karboxylová skupina; alkoxykarbonylová skupina se 2 až 8 atomy uhlíku; hydroxylová skupina; alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná 1 až 3 atomy halogenu (např. atomem fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně); alkenyloxyskupina se 2 až 5 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná 1 až 3 atomy halogen (např. atomem fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně); cykloalkyloxyskupina se 3 až 7 atomy uhlíku; aralkyloxyskupina se 7 až 13 atomy uhlíku; aryloxyskupina se 6 až 14 atomy uhlíku (např. fenyloxyskupina, naftyloxyskupina a podobná skupina); thiolová skupina; alkylthioskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná 1 až 3 atomy halogenu (např. atomem fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně); aralkylthioskupina se 7 až 13 atomy uhlíku; arylthioskupina se 6 až 14 atomy uhlíku (např. fenylthioskupina, naftylthioskupina a podobná skupina); sulfoskupina; kyanová skupina; azidová skupina; nitroskupina; nitrososkupina; atom halogenu (např. atom fluoru, chloru, bromu, jodu) a podobně. Počet substituentů je například 1 až 3.

"Acylová skupina" znamená například skupinu obecného vzorce $-COR^4$, $-CO-OR^4$, $-SO_2R^4$, $-SOR^4$, $-PO_3R^4R^5$, $-CO-NR^{4a}R^{5a}$ nebo $-CS-NR^{4a}R^{5a}$, v nichž R^4 a R^5 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každý z nich znamená atom vodíku, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu. R^{4a} a R^{5a} znamenají stejnou různou skupinu a každý z nich znamená atom vodíku, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a R^{4a} a R^{5a} mohou tvořit spolu s přilehlým atomem dusíku popřípadě substituovaný, atom dusíku obsahující heterocyklus a podobně.

"Popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina" u R^4, R^5, R^{4a} a R^{5a} znamená například "popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku", "popřípadě substituovanou alkenylovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku", "popřípadě substituovanou alkynylovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku", "popřípadě substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku", "popřípadě substituovanou cykloalkenylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku", "popřípadě substituovanou cykloalkadienylovou skupinu se 4 až 10 atomy uhlíku", "popřípadě substituovanou arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku", "popřípadě substituovanou aralkylovou skupinu se 7 až 13 atomy uhlíku", "popřípadě substituovanou arylalkenylovou skupinu s 8 až 13 atomy uhlíku" a podobné skupiny, které jsou uvedeny jako substituenty v kruhu A.

"Aralkylová skupina se 7 až 13 atomy uhlíku" "popřípadě substituované aralkylové skupiny se 7 až 13 atomy uhlíku" znamená například benzylovou, fenethylovou, naftylmethylovou a podobnou skupinu.

"Arylalkenylová skupina s 8 až 13 atomy uhlíku" "popřípadě substituované arylalkenylové skupiny s 8 až 13 atomy uhlíku" znamená například styrylovou a podobnou skupinu.

Příkladem substituentů "popřípadě substituované aralkylové skupiny se 7 až 13 atomy uhlíku" a "popřípadě substituované arylalkenylové skupiny s 8 až 13 atomy uhlíku" jsou ty, které jsou shora uvedeny jako substituent u "popřípadě substituované cykloalkylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku" a podobně. Počet substituentů je například 1 to 3.

Příklady "popřípadě substituované heterocyklické skupiny" R^4, R^5, R^{4a} nebo R^{5a} jsou ty, které jsou uvedeny jako substituent v kruhu A.

"Atom dusíku obsahující heterocyklus" "popřípadě substituovaného, atom dusíku obsahujícího heterocyklu" tvořeného R^{4a} a R^{5a} společně s přilehlým atomem dusíku znamená například 5 až 7-členný, atom dusíku obsahující heterocyklus obsahující alespoň jeden atom dusíku a dále 1 nebo 2 heteroatomy vybrané z atomu kyslíku, atomu síru a atomu dusíku jako atomů tvořících kruh, vedle atomů uhlíku. Mezi výhodné příklady atom dusíku obsahujícího heterocyklu patří pyrrolidin, imidazolidin, pyrazolidin, piperidin, piperazin, morfolin, thiomorfolin a podobné heterocykly.

Atom dusíku obsahující heterocyklus má popřípadě 1 nebo 2 substituenty v substituovatelných polohách. Mezi příklady substituentů patří hydroxylová skupina, C_{1-6} alkylová skupina, popřípadě substituovaná 1 až 3 atomy halogenu (např. atomem fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně), C_{7-13} aralkylová skupina (např. benzylová, difenylmethylová a podobná skupina) a podobně.

Mezi výhodné příklady "acylové skupiny" patří formylová, karboxylová, karbamoylová, C_{1-6} alkyl-karbonylová skupina (např. acetylová, isobutanoylová, isopentanoylová a podobná skupina), C_{1-6} alkoxy-karbonylová skupina (např. methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, propoxykarbonylová, *terc*-butoxykarbonylová a podobná skupina), C_{6-14} aryl-karbonylová skupina (např. benzoylová, 1-naftoylová, 2-naftoylová a podobná skupina), C_{6-14} aryloxy-karbonylová skupina (např. fenyloxykarbonylová, naftyloxykarbonylová a podobná skupina), C_{7-13} aralkyloxy-karbonylová skupina (např. benzyloxykarbonylová, fenethyloxykarbonylová a podobná

skupina), mono- nebo di-(C_{1-6} alkylová skupina, popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z atomu halogenu, a C_{1-6} alkoxy-karbonyl)-karbamoylová skupina (např. methylkarbamoylová, ethylkarbamoylová, dimethylkarbamoylová, diethylkarbamoylová, ethylmethylkarbamoylová, propylkarbamoylová, trifluoroethylkarbamoylová a podobná skupina), C_{6-14} aryl-karbamoylová skupina (např. fenylkarbamoylová a podobná skupina), C_{3-10} cykloalkyl-karbamoylová skupina (např. cyklopropylkarbamoylová a podobná skupina), C_{7-13} aralkyl-karbamoylová skupina (např. benzylkarbamoylová a podobná skupina), C_{1-6} alkylsulfonylová skupina (např. methylsulfonylová a podobná skupina), C_{6-14} arylsulfonylová skupina (např. fenylsulfonylová a podobná skupina), atom dusíku obsahující heterocyklus-karbonylová skupina, popřípadě substituovaná hydroxylovou skupinou (např. pyrrolidinylkarbonylová, piperidinokarbonylová a podobná skupina), C_{1-6} alkylsulfinylová skupina (např. methylsulfinylová a podobná skupina), C_{1-6} alkoxy-karbamoylová skupina (např. methoxykarbamoylová skupina), aminokarbamoylová skupina, hydroxykarbamoylová skupina, thiokarbamoylová skupina a podobná skupina.

"Popřípadě substituovaná aminová skupina" znamená například aminovou skupinu, popřípadě substituovanou 1 nebo 2 substituenty vybranými z alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku, cykloalkenylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku, arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku a acylové skupiny.

Příklady "alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku", "alkenylové skupiny se 2 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkenylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku", "arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku" a "acylové skupiny" jsou ty, které jsou uvedeny jako substituenty v kruhu A.

Mezi výhodné příklady substituované aminové skupiny patří mono- nebo di-C_{1-10} alkylaminová skupina (např. methylaminová, dimethylaminová, ethylaminová, diethylaminová, propylaminová, dibutylaminová skupina), mono- nebo di-C_{2-10} alkenylaminová skupina (např. diallylaminová skupina), mono- nebo di-C_{3-10} cykloal-

kylaminová skupina (např. cyklohexylaminová skupina), mono- nebo di-C_{2-10} alkanoylaminová skupina (např. acetylaminová, propionylaminová, butanoylaminová, isobutanoylaminová a isopentanoylaminová skupina), C_{6-14} aryl-karbonylaminová skupina (např. benzoylaminová skupina), C_{6-14} arylaminová skupina (např. fenylaminová skupina), karbamoylaminová skupina, mono- nebo di-C_{1-10} alkyl-karbamoylaminová skupina (např. methylkarbamoylaminová a dimethylkarbamoylaminová skupina), C_{1-10} alkoxy-karbonylaminová skupina (např. methoxykarbonylaminová skupina), C_{7-13} aralkyloxy-karbonylaminová skupina (např. benzyloxykarbonylaminová skupina), C_{3-10} cykloalkyl-karbonylaminová skupina (např. cyklopentylkarbonylaminová a cyklohexylkarbonylaminová skupina), mono- nebo di-C_{1-10} alkylsulfonylaminová skupina (např. methylsulfonylaminová a dimethylsulfonylaminová skupina), C_{6-14} arylsulfonylaminová skupina (např. fenylsulfonylaminová skupina), C_{1-6} alkoxy--karbamoylaminová skupina (např. methoxykarbamoylaminová skupina) a podobné skupiny.

"Popřípadě substituovaná hydroxylová skupina" znamená například hydroxylovou skupinu popřípadě substituovanou "alkylovou skupinou s 1 až 10 atomy uhlíky", "alkenylovou skupinou se 2 až 10 atomy uhlíku", "alkynylovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkylovou skupinou se 3 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkenylovou skupinou se 3 až 10 atomy uhlíku", "arylovou skupinou se 6 až 14 atomy uhlíku" nebo "aralkylovou skupinou se 7 až 13 atomy uhlíku", z nichž každá je popřípadě substituována.

Příklady "alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku", "alkenylové skupiny se 2 až 10 atomy uhlíku", "alkynylové skupiny se 2 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkenylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku", "arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku" a "aralkylové skupiny se 7 až 13 atomy uhlíku" jsou ty, které jsou shora uvedeny jako shora uvedené R^4 a podobné.

Každá tato "alkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku", "alkenylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku", "alkynylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkylová

skupina se 3 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkenylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku", "arylová skupina se 6 až 14 atomy uhlíku" a "aralkylová skupina se 7 až 13 atomy uhlíku" má v substituovatelných polohách popřípadě 1 až 3 substituenty. Těmito substituenty jsou například atom halogenu (např. atom fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně), alkoxyskupina s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina se 2 až 5 atomy uhlíku, alkanoylová skupina se 2 až 5 atomy uhlíku, kyanová skupina, karbamoylová skupina, hydroxylová skupina, cykloalkylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku, karboxylová skupina, aminová skupina, alkanoylaminová skupina se 2 až 5 atomy uhlíku a podobné.

Substituovaná hydroxylová skupina znamená s výhodou "alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku", "alkenyloxyskupinu se 2 až 10 atomy uhlíku", "alkynyloxyskupinu se 2 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkyloxyskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkenyloxyskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku", "aryloxyskupinu se 6 až 14 atomy uhlíku", "aralkyloxyskupinu se 7 až 13 atomy uhlíku" a podobnou skupinu, každou popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z atomu halogenu (např. atomu fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně), alkoxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, kyanové skupiny, karbamoylové skupiny, hydroxylové skupiny, karboxylové skupiny, aminové skupiny, alkanoylaminové skupiny se 2 až 5 atomy uhlíku a cykloalkylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku.

"Alkoxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku" znamená například methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, isopropoxyskupinu, butoxyskupinu, isobutoxyskupinu, *sek*-butoxyskupinu, *terc*-butoxyskupinu, pentyloxyskupinu, isopentyloxyskupinu, neopentyloxyskupinu, hexyloxyskupinu, heptyloxyskupinu, nonyloxyskupinu a podobné skupiny.

"Alkenyloxyskupina se 2 až 10 atomy uhlíku" znamená například allyloxyskupinu, krotyloxyskupinu, 2-pentenyloxyskupinu, 3-hexenyloxyskupinu a podobnou skupinu.

"Alkynyloxyskupina se 2 až 10 atomy uhlíku" znamená například ethynyloxyskupinu, propynyloxyskupinu, pentynyloxyskupinu a podobnou skupinu.

"Cykloalkyloxyskupina se 3 až 10 atomy uhlíku" znamená například cyklobutoxyskupinu, cyklopentyloxyskupinu, cyklohexyloxyskupinu a podobnou skupinu.

"Cykloalkenyloxyskupina se 3 až 10 atomy uhlíku" znamená například 2-cyklopentenyloxyskupinu, 2-cyklohexenyloxyskupinu a podobnou skupinu.

"Aryloxyskupina se 6 až 14 atomy uhlíku" znamená například fenoxyskupinu, naftyloxyskupinu a podobnou skupinu.

"Aralkyloxyskupina se 7 až 13 atomy uhlíku" znamená například benzyloxyskupinu, fenethyloxyskupinu, naftylmethyloxyskupinu a podobnou skupinu.

Substituovaná hydroxylová skupina výhodněji znamená "alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkyloxyskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku" nebo "aralkyloxyskupinu se 7 až 13 atomy uhlíku", každou popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z atomu halogenu (např. atomu fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně), alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, kyanovou skupinu, karbamoylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, alkanoylaminovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku a cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku.

"Popřípadě substituovaná thiolová skupina" znamená například thiolovou skupinu popřípadě substituovanou "alkylovou skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku", "alkenylovou skupinou se 2 až 10 atomy uhlíku", "alkynylovou skupinou se 2 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkylovou skupinou se 3 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkenylovou skupinou se 3 až 10 atomy uhlíku", "arylovou skupinou se 6 až 14 atomy uhlíku" nebo

"aralkylovou skupinou se 7 až 13 atomy uhlíku", každá z nich je popřípadě substituována.

Příklady této "alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku", "alkenylové skupiny se 2 až 10 atomy uhlíku", "alkynylové skupiny se 2 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkenylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku", "arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku" a "aralkylové skupiny se 7 až 13 atomy uhlíku" jsou ty, které jsou shora uvedeny jako R^4 a podobně.

Každá tato "alkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku", "alkenylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku", "alkynylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkenylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku", "arylová skupina se 6 až 14 atomy uhlíku" a "aralkylová skupina se 7 až 13 atomy uhlíku" má popřípadě 1 až 3 substituentů v substituovatelných polohách. Tyto substituenty znamenají například atom halogenu (např. atom fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně), alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, kyanovou skupinu, karbamoylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, alkanoylaminovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku a podobnou skupinu.

Substituovaná thiolová skupina znamená s výhodou "alkylthioskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku", "alkenylthioskupinu se 2 až 10 atomy uhlíku", "alkynylthioskupinu se 2 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkylthioskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkenylthioskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku", "arylthioskupinu se 6 až 14 atomy uhlíku ", "aralkylthioskupinu se 7 až 13 atomy uhlíku" a podobnou skupinu, každou popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z atomu halogenu (např. atomu fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně), alkoxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, kyanové skupiny, karbamoylové skupiny, hydroxylové skupiny, karboxylové skupiny,

aminové skupiny, alkanoylaminové skupiny se 2 až 5 atomy uhlíku and cykloalkylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku.

"Alkylthioskupina s 1 až 10 atomy uhlíku" znamená například methylthioskupinu, ethylthioskupinu, propylthioskupinu, isopropylthioskupinu, butylthioskupinu, isobutylthioskupinu, *sek*-butylthioskupinu, *terc*-butylthioskupinu, pentylthioskupinu, isopentylthioskupinu, neopentylthioskupinu, hexylthioskupinu, heptylthioskupinu, nonylthioskupinu a podobnou skupinu.

"Alkenylthioskupina se 2 až 10 atomy uhlíku" znamená například allylthioskupinu, krotylthioskupinu, 2-pentenylthioskupinu, 3-hexenylthioskupinu a podobnou skupinu.

"Alkynylthioskupina se 2 až 10 atomy uhlíku" znamená například ethynylthioskupinu, propynylthioskupinu, pentynylthioskupinu a podobnou skupinu.

"Cykloalkylthioskupina se 3 až 10 atomy uhlíku" znamená například cyklobutylthioskupinu, cyklopentylthioskupinu, cyklohexylthioskupinu a podobnou skupinu.

"Cykloalkenylthioskupina se 3 až 10 atomy uhlíku" znamená například 2-cyklopentenylthioskupinu, 2-cyklohexenylthioskupinu a podobnou skupinu.

"Arylthioskupina se 6 až 14 atomy uhlíku" znamená například fenylthioskupinu, naftylthioskupinu a podobnou skupinu.

"Aralkylthioskupina se 7 až 13 atomy uhlíku" znamená například benzylthioskupinu, fenethylthioskupinu, naftylmethylthioskupinu a podobnou skupinu.

Substituovaná thiolová skupina výhodněji znamená alkylthioskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou karbamoylovou skupinou.

Výhodnými příklady "substituentu" "5 to 10-členného aromatického kruhu" u kruhu A jsou:

1) atom halogenu (např. atom fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně);

2) nitroskupina;

3) kyanová skupina;

4) C_{1-3} alkylendioxyskupina (např. methylenedioxyskupina);

5) C_{1-10} alkylová skupina (např. methylová a ethylová skupina) nebo C_{2-10} alkenylová skupina (např. ethenylová skupina), každá popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, karboxylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku (např. ethoxykarbonylové skupiny), karbamoylové skupiny, kyanové skupiny, aminové skupiny, alkanoylaminové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku (např. acetylaminové a isobutanoylaminové skupiny), alkoxykarbonylaminové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku (např. ethoxykarbonylaminové skupiny) a alkylsulfonylaminové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku (např. methylsulfonylaminové skupiny);

6) popřípadě substituovaná hydroxylová skupina [např. alkoxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku (např. methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, isopropoxyskupina, butoxyskupina a isobutoxyskupina), cykloalkyloxyskupina se 3 až 10 atomy uhlíku (např. cyklopentyloxyskupina) nebo aralkyloxyskupina se 7 až 13 atomy uhlíku (např. benzyloxyskupina), každá popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z atomu halogenu, alkoxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methoxyskupiny), alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 5 atomy uhlíku (např. methoxykarbonylové a ethoxykarbonylové skupiny), alkanoylové skupiny se 2 až 5 atomy uhlíku (např. pivaloylové skupiny), kyanové skupina, karbamoylové skupiny, hydroxylové skupiny, karboxylové skupiny, aminové skupiny, alkanoylaminové skupiny se 2 až 5 atomy

uhlíku (např. acetylaminové skupiny) a cykloalkylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku (např. cyklopropylové a cyklohexylové skupiny); hydroxylová skupina];

7) acylová skupina [např. formylová, karboxylová, C_{1-6} alkyl-karbonylová (např. acetylová), C_{1-6} alkoxy-karbonylová (např. methoxykarbonylová), karbamoylová, aminokarbamoylová, hydroxykarbamoylová, mono- nebo di-(C_{1-6} alkyl, popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z atomu halogenu a C_{1-6} alkoxy-karbonylové skupiny (např. ethoxykarbonyl))-karbamoylové (např. methylkarbamoylové, ethylkarbamoylové, propylkarbamoylové, dimethylkarbamoylové, trifluoroethylkarbamoylové, ethoxykarbonylmethylkarbamoylové a podobné skupiny), C_{3-10} cykloalkyl-karbamoylové (např. cyklopropylkarbamoylové skupiny), C_{7-13} aralkyl-karbamoylové skupiny (např. benzylkarbamoylové skupiny), atom dusíku obsahující heterocyklo-karbonylové skupiny, popřípadě substituované hydroxylovou skupinou (např. pyrrolidinylkarbonylové a piperidinokarbonylové skupiny), C_{1-6} alkylsulfonylové skupiny (např. methylsulfonylové skupiny), C_{1-6} alkylsulfinylové skupiny (např. methylsulfinylové skupiny) a thiokarbamoylové skupinya];

8) popřípadě substituovaná aminoskupina [např. aminová, mono- nebo di-C_{2-10} alkanoylaminová (např. acetylaminová, propionylaminová, isobutanoylaminová a isopentanoylaminová), C_{1-10} alkoxy-karbonylaminová skupina (např. methoxykarbonylaminová), karbamoylaminová, mono- nebo di-C_{1-10} alkyl-karbamoylaminová skupina (např. methylkarbamoylaminová a dimethylkarbamoylaminová skupina), C_{6-14} aryl-karbonylaminová skupina (např. benzoylaminová skupina), C_{3-10} cykloalkyl-karbonylaminová skupina (např. cyklopentylkarbonylaminová skupina), C_{7-13} aralkyloxy-karbonylaminová skupina (např. benzyloxykarbonylaminová skupina), mono- nebo di-C_{1-10} alkylsulfonylaminová skupina (např. methylsulfonylaminová a dimethylsulfonylaminová skupina), C_{6-14} arylsulfonylaminová skupina (např. fenylsulfonylaminová skupina) a C_{1-6} alkoxy-karbamoylaminová skupina (např. methoxykarbamoylaminová skupina)];

9) arylová skupina se 6 až 14 atomy uhlíku (např. fenylová skupina);

10) popřípadě substituovaná thiolová skupina [např. alkylthioskupina s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná karbamoylovou skupinou (např. methylthioskupina)];

11) popřípadě substituovaná heterocyklická skupina [např. aromatická heterocyklická skupina (s výhodou furylová, thienylová, oxazolylová, oxadiazolylová, thiazolylová, tetrazolylová, pyridylová, pyrrolylová a triazolylová skupina) nebo nearomatická heterocyklická skupina (s výhodou dioxoisoindolová, 5-oxooxadiazol-3-ylová a 5-oxothiadiazol-3-ylová skupina), každá popřípadě s 1 nebo 2 substituenty, které jsou vybrány z C_{1-6} alkylové skupiny, popřípadě substituované 1 až 3 atomy halogenu (např. methylová a trifluoromethylová skupina), karboxylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku (s výhodou ethoxykarbonylové skupiny), kyanové skupiny, karbamoylové skupiny, aminové skupiny, mono- nebo di-C_{2-10} alkanoylaminové skupiny (např. acetylaminové a isopentanoylaminové skupiny), C_{1-10} alkoxy-karbonylaminové skupiny (např. methoxykarbonylaminové skupiny), karbamoylaminové skupiny, mono- nebo di-C_{1-10} alkyl-karbamoylaminové skupiny (např. methylkarbamoylaminové a dimethylkarbamoylaminové skupiny), C_{6-14} aryl-karbonylaminové skupiny (např. benzoylaminové skupiny), C_{3-10} cykloalkyl-karbonylaminové skupiny, C_{7-13} aralkyloxy-karbonylaminové skupiny, mono- nebo di-C_{1-10} alkylsulfonylaminové skupiny (např. methylsulfonylaminové a dimethylsulfonylaminové skupiny), C_{6-14} arylsulfonylaminové skupiny a C_{1-6} alkoxy-karbamoylaminové skupiny (např. methoxykarbamoylaminové skupiny)];

12) amidinová skupina

a podobné.

Počet substituentů je s výhodou 1 až 3, výhodněji 1 nebo 2.

"Substituentem" "5 to 10-členného aromatického kruhu" u kruhu A je s výhodou:

1) atom halogenu (např. atom fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně);

2) nitroskupina;

3) kyanová skupina;

4) C_{1-3} alkylenedioxyskupina (např. methylenedioxyskupina);

5) C_{1-10} alkylová skupina nebo C_{2-10} alkenylová skupina, každá popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, karboxylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku, karbamoylové skupiny, kyanové skupiny, aminové skupiny, alkanoylaminové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku a alkylsulfonylaminové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku;

6) popřípadě substituovaná hydroxylová skupina (např. alkoxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkyloxyskupina se 3 až 10 atomy uhlíku nebo aralkyloxyskupina se 7 až 13 atomy uhlíku, každá popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z atomu halogenu, alkoxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, kyanové skupiny, karbamoylové skupiny, hydroxylové skupiny, karboxylové skupiny a cykloalkylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku a hydroxylové skupiny);

7) acylová skupina (např. karboxylová, C_{1-6} alkoxy-karbonylová, karbamoylová, mono- nebo di-(C_{1-6} alkyl, popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z atomu halogenu, C_{1-6} alkoxy-karbonyl)-karbamoylové, C_{3-10} cykloalkyl-karbamoylové, C_{7-13} aralkyl-karbamoylové, atom dusíku obsahující heterocyklo-karbonylové skupiny, popřípadě substituované hydroxylovou skupinou, C_{1-6} alkyl-karbonylová, thiokarbamoylová, C_{1-6} alkylsulfonylová a C_{1-6} alkylsulfinylová skupina);

8) popřípadě substituovaná aminová skupina (např. aminová, mono- nebo di-C_{2-10} alkanoylaminová, C_{1-10} alkoxy-karbonylaminová, mono- nebo di-C_{1-10} alkyl-karbamoylaminová, C_{6-14} aryl-karbonylaminová, C_{3-10} cykloalkyl-karbonylaminová, C_{7-13} aralkyloxy-karbonylaminová, mono- nebo di-C_{1-10} alkylsulfonylaminová, C_{6-14} arylsulfonylaminová a karbamoylaminová skupina) nebo

9) popřípadě substituovaná heterocyklická skupina [např. aromatická heterocyklická skupina (s výhodou furylová, thienylová, oxazolylová, oxadiazolylová, thiazolylová, tetrazolylová, pyridylová, pyrrolylová a triazolylová skupina) nebo nearomatická heterocyklická skupina (s výhodou dioxoisoindolová, 5-oxooxadiazol-3-ylová a 5-oxothiadiazol-3-ylová skupina)], každá popřípadě s 1 nebo 2 substituenty vybranými z C_{1-6} alkylové skupiny, popřípadě substituované 1 to 3 atomy halogenu, karboxylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku, kyanové skupiny, karbamoylové skupiny, aminové skupiny, mono- nebo di-C_{2-10} alkanoylaminové skupiny, C_{1-10} alkoxy-karbonylaminové skupiny, karbamoylaminové skupiny, mono- nebo di-C_{1-10} alkyl-karbamoylaminové skupiny, C_{6-14} aryl-karbonylaminové skupiny, C_{3-10} cykloalkyl-karbonylaminové skupiny, C_{7-13} aralkyloxy-karbonylaminové skupiny, mono- nebo di-C_{1-10} alkylsulfonylaminové skupiny, C_{6-14} arylsulfonylaminové skupiny a C_{1-6} alkoxy-karbamoylaminové skupiny.

Počet substituentů je s výhodou 1 až 3, výhodněji 1 nebo 2.

"Substituentem" "5 až 10-členného aromatického kruhu" v případě kruhu A je výhodněji:

1) atom halogenu (např. atom fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně);

2) nitroskupina;

3) kyanová skupina;

4) C_{1-3} alkylenedioxyskupina (např. methylenedioxyskupina);

5) popřípadě substituovaná hydroxylová skupina (s výhodou methoxyskupina, karbamoylmethoxyskupina a podobně);

6) acylová skupina (s výhodou karbamoylová, methoxykarbonylová a podobná skupina);

7) popřípadě substituovaná aminová skupina (s výhodou acetylaminová a podobná skupina);

8) C_{1-10} alkylová skupina (s výhodou ethylová skupina) nebo C_{2-10} alkenylová skupina (s výhodou ethenylová skupina), každá popřípadě substituovaná karbamoylovou skupinou;

9) popřípadě substituovaná heterocyklická skupina [např. aromatická heterocyklická skupina (s výhodou furylová, thienylová, oxazolylová, oxadiazolylová, thiazolylová, tetrazolylová, pyridylová, pyrrolylová a triazolylová skupina) nebo nearomatická heterocyklická skupina (s výhodou dioxoisoindolová, 5-oxooxadiazol-3-ylová a 5-oxothiadiazol-3-ylová skupina), každá z nich popřípadě s 1 nebo 2 substituenty, které jsou vybrány z C_{1-6} alkylové skupiny, popřípadě substituované 1 až 3 atomy halogenu, karboxylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku, kyanové skupiny, karbamoylové skupiny, aminové skupiny, mono- nebo di-C_{2-10} alkanoylaminové skupiny, C_{1-10} alkoxy-karbonylaminové skupiny, karbamoylaminové skupiny, mono- nebo di-C_{1-10} alkyl-karbamoylaminové skupiny, C_{6-14} aryl-karbonylaminové skupiny, C_{3-10} cykloalkyl-karbonylaminové skupiny, C_{7-13} aralkyloxy-karbonylaminové skupiny, mono- nebo di-C_{1-10} alkylsulfonylaminové skupiny, C_{6-14} arylsulfonylaminové skupiny a C_{1-6} alkoxy-karbamoylaminové skupiny]. Počet substituentů je s výhodou 1 nebo 2.

Kruh A znamená s výhodou benzenový kruh popřípadě s 1 nebo 2 substituenty vybranými z:

1) kyanové skupiny;

2) C_{1-10} alkylové skupiny (s výhodou ethylové skupiny) nebo C_{2-10} alkenylové skupiny (s výhodou ethenylové skupiny), každé popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z karbamoylové skupiny, karboxylové skupiny a alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku (s výhodou methoxykarbonylové skupiny);

3) popřípadě substituované hydroxylové skupiny [s výhodou alkoxyskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku (s výhodou methoxyskupiny a isopropoxyskupiny), popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z karbamoylové skupiny, karboxylové skupiny a alkoxy-karbonylové skupiny se 2 až 5 atomy uhlíku (s výhodou methoxykarbonylové skupiny); hydroxylové skupiny a aralkyloxyskupiny se 7 až 13 atomy uhlíku (s výhodou benzyloxyoxyskupiny)] (výhodněji karbamoylmethoxyskupiny);

4) acylové skupiny [s výhodou C_{1-6} alkyl-karbonylové skupiny (s výhodou acetylové skupiny), karbamoylové skupiny, mono- nebo di- (C_{1-6} alkyl, popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z atomů halogenů, C_{1-6} alkoxy-karbonyl)-karbamoylové skupiny (s výhodou methylkarbamoylové skupiny, ethylkarbamoylové skupiny, propylkarbamoylové skupiny, dimethylkarbamoylové skupiny, trifluoroethylkarbamoylové skupiny, ethoxykarbonylmethylkarbamoylové skupiny a podobné skupiny), C_{3-10} cykloalkyl-karbamoylové skupiny (s výhodou cyklopropylkarbamoylové skupiny), C_{7-13} aralkyl-karbamoylové skupiny (s výhodou benzylkarbamoylové skupiny), atom dusíku obsahující heterocyklo-karbonylové skupiny, popřípadě substituované hydroxylovou skupinou (s výhodou pyrrolidinylkarbonylové skupiny a piperidinokarbonylové skupiny), C_{1-6} alkylsulfonylové skupiny (s výhodou methylsulfonylové skupiny), C_{1-6} alkylsulfinylové skupiny (s výhodou methylsulfinylové skupiny), karboxylové skupiny, C_{1-6} alkoxy-karbonylové skupiny (s výhodou methoxykarbonylové skupiny) a thiokarbamoylové skupiny];

5) popřípadě substituované aminové skupiny (s výhodou karbamoylaminové skupiny);

6) popřípadě substituované thiolové skupiny [s výhodou alkylthioskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituované karbamoylovou skupinou (s výhodou methylthioskupiny)];

7) popřípadě substituované heterocyklické skupiny [s výhodou aromatické heterocyklické skupiny (s výhodou furylové, thienylové, oxazolylové, oxadiazolylové, thiazolylové, tetrazolylové, pyridylové, pyrrolylové a triazolylové skupiny) nebo nearomatické heterocyklické skupiny (s výhodou dioxoisoindolové, 5-oxooxadiazol--3-ylové a 5-oxothiadiazol-3-ylové skupiny), každé popřípadě s 1 nebo 2 substituenty vybranými z C_{1-6} alkylové skupiny, popřípadě substituované 1 až 3 atomy halogenu (s výhodou methylové a trifluoromethylové skupiny), karboxylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku (s výhodou ethoxykarbonylové skupiny), kyanové skupiny, karbamoylové skupiny, aminové skupiny, mono- nebo di-C_{2-10} alkanoylaminové skupiny (např. acetylaminové a isopentanoylaminové skupiny), C_{1-10} alkoxy-karbonylaminové skupiny (např. methoxykarbonylaminové skupiny), karbamoylaminové skupiny, mono- nebo di-C_{1-10} alkyl-karbamoylaminové skupiny (např. methylkarbamoylaminové a dimethylkarbamoylaminové skupiny), C_{6-14} aryl-karbonylaminové skupiny (např. benzoylaminové skupiny), C_{3-10} cykloalkyl-karbonylaminové skupiny, C_{7-13} aralkyloxy-karbonylaminové skupiny, mono- nebo di-C_{1-10} alkylsulfonylaminové skupiny (např. methylsulfonylaminové a dimethylsulfonylaminové skupiny), C_{6-14} arylsulfonylaminové skupiny a C_{1-6} alkoxy-karbamoylaminové skupiny (např. methoxykarbamoylaminové skupiny)] a

8) amidinové skupiny.

Kruh A výhodněji znamená benzenový kruh s 1 nebo 2 substituenty vybranými z:

1) C_{1-10} alkylové skupiny (s výhodou ethylové skupiny) nebo C_{2-10} alkenylové skupiny (s výhodou ethenylové skupiny), každé s 1 až 3 substituenty vybranými z karbamoylové skupiny, karboxylové skupiny a alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku (s výhodou methoxykarbonylové skupiny);

2) popřípadě substituované hydroxylové skupiny [s výhodou alkoxyskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku (s výhodou methoxyskupiny a isopropoxyskupiny), popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z karbamoylové skupiny, karboxylové skupiny a alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 5 atomy uhlíku (s výhodou methoxykarbonylové skupiny); hydroxylové skupiny; aralkyloxyskupiny se 7 až 13 atomy uhlíku (s výhodou benzyloxyskupiny) [výhodněji karbamoylmethoxyskupiny];

3) acylové skupiny [s výhodou C_{1-6} alkyl-karbonylové skupiny (s výhodou acetylové skupiny), karbamoylové, mono- nebo di- (C_{1-6} alkyl, popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z atomů halogenů, a C_{1-6} alkoxy-karbonyl)-karbamoylové skupiny (s výhodou methylkarbamoylové, ethylkarbamoylové, propylkarbamoylové, dimethylkarbamoylové, trifluoroethylkarbamoylové a ethoxykarbonylmethylkarbamoylové skupiny a podobně), C_{3-10} cykloalkyl-karbamoylové skupiny (s výhodou cyklopropylkarbamoylové skupiny), C_{7-13} aralkyl-karbamoylové skupiny (s výhodou benzylkarbamoylové skupiny), atom dusíku obsahující heterocyklo-karbonylové skupiny, popřípadě substituované hydroxylovou skupinou (s výhodou pyrrolidinylkarbonylové a piperidinokarbonylové skupiny), C_{1-6} alkylsulfonylové skupiny (s výhodou methylsulfonylové skupiny), C_{1-6} alkylsulfinylové skupiny (s výhodou methylsulfinylové skupiny), karboxylové skupiny, C_{1-6} alkoxy-karbonylové skupiny (s výhodou methoxykarbonylové skupiny) a thiokarbamoylové skupiny] a

4) popřípadě substituované heterocyklické skupiny [s výhodou aromatické heterocyklické skupiny (s výhodou furylové, thienylové, oxazolylové, oxadiazolylové, thiazolylové, tetrazolylové, pyridylové, pyrrolylové a triazolylové skupiny) nebo nearomatické heterocyklické skupiny (s výhodou dioxoisoindolové, 5-oxooxadiazol-3-ylové a 5-oxothiadiazol-3-ylové skupiny), každé popřípadě s 1 nebo 2 substituenty vybra-

nými z C_{1-6} alkylové skupiny, popřípadě substituované 1 až 3 atomy halogenu (s výhodou methylové nebo trifluoromethylové skupiny), karboxylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku (s výhodou ethoxykarbonylové skupiny), kyanové skupiny, karbamoylové skupiny, aminové skupiny, mono- nebo di-C_{2-10} alkanoylaminové skupiny (např. acetylaminové a isopentanoylaminové skupiny), C_{1-10} alkoxy-karbonylaminové skupiny (např. methoxykarbonylaminové skupiny), karbamoylaminové skupiny, mono- nebo di-C_{1-10} alkyl-karbamoylaminové skupiny (např. methylkarbamoylaminové a dimethylkarbamoylaminové skupiny), C_{6-14} aryl-karbonylaminové skupiny (např. benzoylaminové skupiny), C_{3-10} cykloalkyl-karbonylaminové skupiny, C_{7-13} aralkyloxy-karbonylaminové skupiny, mono- nebo di-C_{1-10} alkylsulfonylaminové skupiny (např. methylsulfonylaminové a dimethylsulfonylaminové skupiny), C_{6-14} arylsulfonylaminové skupiny a C_{1-6} alkoxy-karbamoylaminové skupiny (např. methoxykarbamoylaminové skupiny)].

Příklady "popřípadě substituované uhlovodíkové skupiny" R^1 a R^2 jsou ty skupiny, které jsou shora uvedeny u R^4, a podobné skupiny.

Příklady "popřípadě substituované heterocyklické skupiny" R^1 a R^2 jsou ty skupiny, které jsou shora uvedeny jako substituenty v kruhu A.

R^1 znamená s výhodou popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu a výhodněji alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována cykloalkylovou skupinou se 3 až 10 atomy uhlíku (např. cyklopropylovou a podobnou skupinou). R^1 zvláště výhodně znamená alkylovou skupinu se 4 až 10 atomy uhlíku nebo cykloalkyl-alkylovou skupinu se 4 až 10 atomy uhlíku (s výhodou cyklopropylmethylovou skupinu). Z těchto skupin je výhodnou alkylová skupina se 4 nebo 5 atomy uhlíku (např. butylová, isobutylová, *sek*-butylová, *terc*-butylová, pentylová, isopentylová, neopentylová, 1-ethylpropylová a podobná skupina).

R^2 s výhodou znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu. Výhodněji R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 substituenty (např. methylovou,

ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, isobutylovou, *sek*-butylovou, *terc*-butylovou, pentylovou a podobnou skupinu), arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku (např. fenylovou a podobnou skupinu) nebo aralkylovou skupinu se 7 až 13 atomy uhlíku (např. benzylovou, fenethylovou, naftylmethylovou a podobnou skupinu), každou popřípadě s 1 až 3 (s výhodou 1 nebo 2) substituenty vybranými z atomů halogenů (např. atomu fluoru, chloru a podobně), hydroxylové skupiny, nitroskupiny, aminové skupiny, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (např. trifluoromethylovou, methylovou a podobnou skupinu), alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methoxyskupinu a podobnou skupinu), aromatickou heterocyklickou skupinu (např. chinolylovou, thienylovou a podobnou skupinu) a cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku (např. cyklopentylovou a podobnou skupinu).

X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu).

Příklady "popřípadě substituované uhlovodíkové skupiny" R^3 jsou ty skupiny, které jsou shora uvedeny u R^4, a podobné skupiny. "Popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina" znamená s výhodou alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku (např. methylovou, ethylovou a podobnou skupinu) a podobně.

V obecném vzorci I, jestliže X znamená vazbu, R^2 znamená s výhodou arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku (např. fenylovou a podobnou skupinu), popřípadě s 1 nebo 2 substituenty vybranými z atomu halogenu (např. atomu fluoru, chloru a podobně), hydroxylové skupiny, nitroskupiny, aminové skupiny, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (např. trifluoromethylovou, methylovou a podobnou skupinu), alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methoxyskupinu a podobnou skupinu), aromatickou heterocyklickou skupinu (např. chinolylovou, thienylovou a podobnou skupinu) a cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku (např. cyklopentylovou a podobnou skupinu).

V obecném vzorci I, jestliže X znamená skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$, R^2 znamená s výhodou alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku (např. methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, isobutylovou, *sek*-butylovou, *terc*-butylovou, pentylovou a podobnou skupinu) nebo aralkylovou skupinu se 7 až 13 atomy uhlíku (např. benzylovou a podobnou skupinu), každou popřípadě s 1 až 3 (s výhodou 1 nebo 2) substituenty vybranými z atomu halogenu (např. atomu fluoru a podobně), hydroxylové skupiny, nitroskupiny, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (např. trifluoromethylovou a podobnou skupinu), alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methoxyskupinu a podobnou skupinu), aromatickou heterocyklickou skupinu (např. chinolylovou, thienylovou a podobnou skupinu) a cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 substituenty (např. cyklopentylovou a podobnou skupinu).

X znamená s výhodou vazbu nebo skupinu -O-.

"Dvojvazná uhlovodíková skupina" u L znamená například

1) C_{1-10} alkylenovou skupinu (např. skupinu $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CHCH_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-(CH(CH_3))_2-$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ a podobně);

2) C_{2-10} alkenylenovou skupinu (např. skupinu $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ a podobně) nebo

3) C_{2-10} alkynylenovou skupinu (např. skupinu $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ a podobně) a podobně.

"Dvojvazná uhlovodíková skupina" znamená s výhodou C_{1-10} alkylenovou skupinu, výhodněji skupinu $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ a podobně. Zvláště výhodná je skupina $-CH_2-$.

Mezi výhodné příklady sloučeniny obecného vzorce I patří následující sloučeniny.

[Sloučenina A]

Sloučenina, v níž kruh A znamená benzenový kruh, naftalenový kruh nebo thiofenový kruh, každý popřípadě s 1 nebo 2 substituenty vybranými z:

1) atomu halogenu;

2) nitroskupiny;

3) kyanové skupiny;

4) C_{1-3} alkylenedioxyskupiny;

5) popřípadě substituované hydroxylové skupiny (s výhodou methoxyskupiny, karbamoylmethoxyskupiny a podobné skupiny);

6) acylové skupiny (s výhodou karbamoylové, methoxykarbonylové a podobné skupiny) a

7) popřípadě substituované aminové skupiny (s výhodou acetylaminové a podobné skupiny);

R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku (s výhodou alkylovou skupinu se 4 až 10 atomy uhlíku;

R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku nebo aralkylovou skupinu se 7 až 13 atomy uhlíku, každou popřípadě s 1 nebo 2 substituenty vybranými z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, nitroskupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aromatické heterocyklické skupiny (např. chinolylové a podobné skupiny) a cykloalkylové skupiny se 3 až 10 atomy uhlíku;

X znamená vazbu nebo skupinu -O- a

L is C_{1-10} alkylenovou skupinu.

[Sloučenina B]

Sloučenina, v němž kruh A znamená benzenový kruh, popřípadě s 1 nebo 2 substituenty vybranými z:

1) kyanové skupiny;

2) C_{1-10} alkylové skupiny (s výhodou ethylové skupiny) nebo C_{2-10} alkenylové skupiny (s výhodou ethenylové skupiny), každé popřípadě substituované karbamoylovou skupinou nebo karboxylovou skupinou;

3) popřípadě substituované hydroxylové skupiny [s výhodou alkoxyskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku (s výhodou methoxyskupiny a isopropoxyskupiny), popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z karbamoylové skupiny, karboxylové skupiny a alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 5 atomy uhlíku (s výhodou methoxykarbonylové skupiny); hydroxylové skupiny a aralkyloxyskupiny se 7 až 13 atomy uhlíku (s výhodou benzyloxyskupiny)] (výhodněji karbamoylmethoxyskupinu);

4) acylové skupiny [s výhodou C_{1-6} alkyl-karbonylové (s výhodou acetylové), karbamoylové, mono- nebo di-(C_{1-6} alkyl, popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z atomu halogenu, C_{1-6} alkoxy-karbonyl)-karbamoylové skupiny (s výhodou methylkarbamoylové, ethylkarbamoylové, propylkarbamoylové, dimethylkarbamoylové, trifluorethylkarbamoylové, ethoxykarbonylmethylkarbamoylové a podobné skupiny), C_{3-10} cykloalkyl-karbamoylové skupiny (s výhodou cyklopropylkarbamoylové skupiny), C_{7-13} aralkyl-karbamoylové skupiny (s výhodou benzylkarbamoylové skupiny), atom dusíku obsahující heterocyklo-karbonylové skupiny, popřípadě substituované hydroxylovou skupinou (s výhodou pyrrolidinylkarbonylové a piperidinokarbonylové skupiny), C_{1-6} alkylsulfonylové skupiny (s výhodou methylsulfonylové skupiny), C_{1-6} alkylsulfinylové skupiny (s výhodou methylsulfinylové skupiny), karboxylové skupiny, C_{1-6} alkoxy--karbonylové skupiny (s výhodou methoxykarbonylové skupiny) a thiokarbamoylové skupiny];

5) popřípadě substituované aminové skupiny (s výhodou karbamoylaminové skupiny);

6) popřípadě substituované thiolové skupiny [s výhodou alkylthioskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituované karbamoylovou skupinou (s výhodou methylthioskupiny)];

7) popřípadě substituované heterocyklické skupiny [s výhodou aromatické heterocyklické skupiny (s výhodou furylové, thienylové, oxazolylové, oxadiazolylové, thiazolylové, tetrazolylové, pyridylové, pyrrolylové a triazolylové skupiny) nebo nearomatické heterocyklické skupiny (s výhodou dioxoisoindolové, 5-oxooxadiazol-3-ylové a 5-oxothiadiazol-3-ylové skupiny), každé popřípadě s 1 nebo 2 substituenty vybranými z C_{1-6} alkylové skupiny, popřípadě substituované 1 až 3 atomy halogenu (s výhodou methylové, a trifluoromethylové skupiny), karboxylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku (s výhodou ethoxykarbonylové skupiny), kyanové skupiny, karbamoylové skupiny, aminové skupiny, mono- nebo di-C_{2-10} alkanoylaminové skupiny (např. acetylaminové a isopentanoylaminové skupiny), C_{1-10} alkoxy-karbonylaminové skupiny (např. methoxykarbonylaminové skupiny), karbamoylaminové skupiny, mono- nebo di-C_{1-10} alkyl-karbamoylaminové skupiny (např. methylkarbamoylaminové a dimethylkarbamoylaminové skupiny), C_{6-14} aryl-karbonylaminové skupiny (např. benzoylaminové skupiny), C_{3-10} cykloalkyl-karbonylaminové skupiny, C_{7-13} aralkyloxy-karbonylaminové skupiny, mono- nebo di-C_{1-10} alkylsulfonylaminové skupiny (např. methylsulfonylaminové a dimethylsulfonylaminové skupiny), C_{6-14} arylsulfonylaminové skupiny a C_{1-6} alkoxy-karbamoylaminové skupiny (např. methoxykarbamoylaminové skupiny) a

8) amidinové skupiny;

R^1 znamená alkylovou skupinu se 4 až 10 atomy uhlíku (s výhodou isobutylovou a neopentylovou skupinu) nebo cykloalkyl-alkylovou skupinu se 4 až 10 atomy uhlíku (s výhodou cyklopropylmethylovou skupinu),

R^2 znamená arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku (s výhodou fenylovou skupinu), popřípadě s 1 nebo 2 substituenty vybranými z atomů halogenů (s výhodou atomu fluoru a chloru) a C_{1-6} alkylové skupiny (s výhodou methylové skupiny),

X znamená vazbu a

L znamená C_{1-10} alkylenovou skupinu (s výhodou skupinu $-CH_2-$).

[Sloučenina C]

Sloučenina, v níž kruh A znamená benzenový kruh, popřípadě s 1 nebo 2 substituenty, vybranými z:

1) C_{1-10} alkylové skupiny (s výhodou ethylové skupiny) nebo C_{2-10} alkenylové skupiny (s výhodou ethenylové skupiny), každé popřípadě substituované alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 8 atomy uhlíku (s výhodou ethoxykarbonylovou skupinu) nebo karbamoylovou skupinou;

2) popřípadě substituované hydroxylové skupiny [s výhodou alkoxyskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku (s výhodou methoxyskupiny), popřípadě substituované karbamoylové skupiny, výhodněji karbamoylmethoxyskupiny];

3) acylové skupiny (s výhodou karbamoylové, thiokarbamoylové a karboxylové skupiny);

4) popřípadě substituované heterocyklické skupiny [s výhodou aromatické heterocyklické skupiny (s výhodou furylové, thienylové, oxazolylové, oxadiazolylové, thiazolylové, tetrazolylové, pyridylové, pyrrolylové a triazolylové skupiny) nebo nearomatické heterocyklické skupiny (s výhodou 5-oxooxadiazol-3-ylové skupiny), každé popřípadě s 1 nebo 2 substituenty vybranými z C_{1-6} alkylové skupiny (s výhodou methylové skupiny), karboxylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku (s výhodou ethoxykarbonylové skupiny), kyanové skupiny, karbamoylové skupiny, aminové skupiny, mono- nebo di-C_{2-10} alkanoylaminové skupiny

(např. acetylaminové a isopentanoylaminové skupiny), C_{1-10} alkoxy-karbonylaminové skupiny (např. methoxykarbonylaminové skupiny), karbamoylaminové skupiny, mono- nebo di-C_{1-10} alkyl-karbamoylaminové skupiny (např. methylkarbamoylaminové a dimethylkarbamoylaminové skupiny), C_{6-14} aryl-karbonylaminové skupiny (např. benzoylaminové skupiny), C_{3-10} cykloalkyl-karbonylaminové skupiny, C_{7-13} aralkyl-oxy-karbonylaminové skupiny, mono- nebo di-C_{1-10} alkylsulfonylaminové skupiny (např. methylsulfonylaminové a dimethylsulfonylaminové skupiny), C_{6-14} arylsulfonylaminové skupiny a C_{1-6} alkoxy-karbamoylaminové skupiny (např. methoxykarbamoylaminové skupiny)],

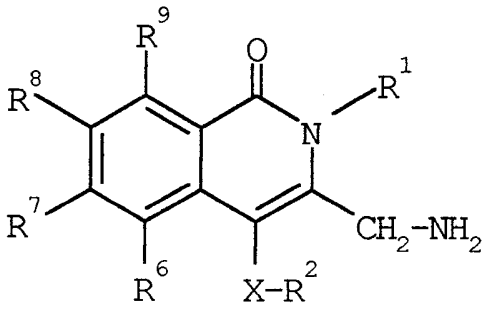
R^1 znamená alkylovou skupinu se 4 až 10 atomy uhlíku (s výhodou isobutylovou a neopentylovou skupinu) nebo cykloalkyl-alkylovou skupinu se 4 až 10 atomy uhlíku (s výhodou cyklopropylmethylovou skupinu),

R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována 1 až 3 atomy halogenu (s výhodou butylovou skupinu),

X znamená skupinu -O- a

L znamená C_{1-10} alkylenovou skupinu (s výhodou skupinu $-CH_2-$).

Mezi výhodné příklady sloučeniny obecného vzorce I patří sloučeniny následujícího obecného vzorce.



Tabulka 1

č.	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
1	O	neo-Pent	Bu	H	EtO-	H	H
2	O	neo-Pent	Bu	H	H	F	H
3	O	neo-Pent	Bu	H	F	H	H
4	O	Me	Me	H	Cl	H	H
5	O	Me	Me	H	H	Cl	H
6	O	Me	i-Pr	H	Cl	H	H
7	O	Me	Bu	H	Cl	H	H
8	O	Me	$PhCH_2$-	H	Cl	H	H
9	O	Me	a)	H	Cl	H	H
10	O	Me	$PhCH_2CH_2$-	H	Cl	H	H
11	O	Me	b)	H	Cl	H	H
12	-	Me	Ph	H	H	Cl	H
13	O	Me	Pr	H	Cl	H	H
14	O	Me	c)	H	Cl	H	H
15	O	Me	4-NO_2Ph	H	Cl	H	H
16	-	Me	4-MeOPh	H	Cl	H	H
17	-	Me	3-MeOPh	H	Cl	H	H
18	-	Me	4-HOPh	H	Cl	H	H
19	-	Me	3-HOPh	H	Cl	H	H
20	-	Me	4-FPh	H	Cl	H	H
21	-	Me	4-F_3CPh	H	Cl	H	H
22	-	Me	Ph	H	Cl	Cl	H
23	-	Me	3-NO_2Ph	H	Cl	H	H
24	-	Me	3-NH_2Ph	H	Cl	H	H
25	O	Pr	Bu	H	Cl	H	H

Tabulka 2

č.	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
26	O	i-Bu	Bu	H	Cl	Cl	H
27	O	neo-Pent	Bu	H	Cl	Cl	H
28	O	$PhCH_2$_|	Bu	H	Cl	Cl	H
29	O	i-Bu	Pent	H	Cl	Cl	H
30	O	i-Pr	Bu	H	Cl	Cl	H
31	O	c-Pr	Bu	H	Cl	Cl	H
32	O	c-$PrCH_2$-	Bu	H	Cl	Cl	H
33	O	i-Pent	Bu	H	Cl	Cl	H
34	O	neo-Pent	i-Bu	H	Cl	Cl	H
35	O	d)	Bu	H	Cl	Cl	H
36	O	Me	Bu	H	Cl	Cl	H
41	O	e)	Bu	H	Cl	Cl	H
42	O	f)	Bu	H	Cl	Cl	H
43	O	g)	Bu	H	Cl	Cl	H
44	O	h)	Bu	H	Cl	Cl	H
45	O	i)	Bu	H	Cl	Cl	H
46	O	neo-Pent	Bu	H	H	H	H
47	O	j)	Bu	H	Cl	Cl	H
48	O	$MeOCH_2CH_2$-	Bu	H	Cl	Cl	H
49	O	neo-Pent	$MeOCH_2CH_2$-	H	H	H	H
50	O	neo-Pent	Bu	H	H	Me	H

Tabulka 3

č.	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
51	O	neo-Pent	Bu	H	Me	H	H
52	O	neo-Pent	Bu	H	H	CF_3	H
53	O	neo-Pent	Bu	H	CF_3	H	H
54	O	k)	Bu	H	Cl	Cl	H
55	O	l)	Bu	H	Cl	Cl	H
57	O	neo-Pent	Bu	H	MeO-	H	H
58	O	neo-Pent	Bu	H	$PhCH_2O$-	H	H
59	O	neo-Pent	Bu	H	HO-	H	H
60	O	neo-Pent	Bu	H	PrO-	H	H
61	O	neo-Pent	Bu	H	BuO-	H	H
62	O	neo-Pent	Bu	H	$MeOCH_2CH_2O$-	H	H
63	O	neo-Pent	Bu	H	H	$PhCH_2$	H
64	O	neo-Pent	Bu	H	H	HO-	H
65	O	neo-Pent	Bu	H	H	MeO-	H
66	O	neo-Pent	Bu	H	H	EtO-	H
67	O	neo-Pent	Bu	H	H	PrO-	H
68	O	neo-Pent	Bu	H	H	BuO-	H
69	O	neo-Pent	Bu	Me	MeO-	H	H
70	O	neo-Pent	Bu	H	MeO-	MeO-	H
74	O	i-Bu	Bu	H	Br	H	H
75	O	i-Bu	Bu	H	MeOCO-	H	H

Tabulka 4

č.	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
76	O	i-Bu	Bu	H	HOCO-	H	H
77	O	i-Bu	Bu	H	H_2NCO-	H	H
78	O	i-Bu	Bu	H	NC-	H	H
79	O	i-Bu	Bu	H	$HOCH_2$-	H	H
80	O	i-Bu	Bu	H	MeNHCONH-	H	H
81	O	i-Bu	Bu	H	MeOCONH-	H	H
82	O	i-Bu	Bu	H	NH_2-	H	H
83	O	neo-Pent	Bu	H	Br	H	H
84	O	neo-Pent	Bu	H	MeOCO-	H	H
85	O	neo-Pent	Bu	H	HOCO-	H	H
86	O	neo-Pent	Bu	H	H_2NCO-	H	H
87	O	neo-Pent	Bu	H	NC-	H	H
88	O	i-Bu	Bu	H	AcNH-	H	H
89	O	i-Bu	Bu	H	EtCONH-	H	H
90	O	i-Bu	Bu	H	m)	H	H
91	O	i-Bu	Bu	H	n)	H	H
92	O	i-Bu	Bu	H	o)	H	H
93	O	i-Bu	Bu	H	MsNH-	H	H
94	O	i-Bu	Bu	H	$PhSO_2NH$-	H	H
95	O	neo-Pent	Bu	H	p)	H	H
96	O	neo-Pent	Bu	H	i-PrO-	H	H
97	O	neo-Pent	Bu	H	CF_3CH_2O-	H	H
98	O	neo-Pent	Bu	H	q)	H	H
99	O	neo-Pent	Bu	H	r)	H	H
100	O	neo-Pent	Bu	H	i-BuO-	H	H

Tabulka 5

č.	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
101	O	neo-Pent	Bu	H	s)	H	H
102	O	neo-Pent	Bu	H	t)	H	H
103	O	neo-Pent	Bu	H	u)	H	H
104	O	neo-Pent	Bu	H	$EtOCOCH_2O$-	H	H
105	O	neo-Pent	Bu	H	v)	H	H
106	-	i-Bu	Ph	H	Br	H	H
107	-	i-Bu	Ph	H	MeOCO-	H	H
108	-	i-Bu	Ph	H	HOCO-	H	H
109	-	i-Bu	Ph	H	H_2NCO-	H	H
110	-	i-Bu	Ph	H	CbzNH-	H	H
111	-	i-Bu	Ph	H	NH_2-	H	H
112	-	i-Bu	Ph	H	AcNH-	H	H
113	-	Et	Ph	H	Cl	H	H
114	-	Pr	Ph	H	Cl	H	H
115	-	Bu	Ph	H	Cl	H	H
116	-	Me	Ph	H	Br	H	H
117	-	Pent	Ph	H	Cl	H	H
118	-	i-Bu	Ph	H	Cl	H	H
119	-	c-HexCH_2-	Ph	H	Cl	H	H
120	-	i-Bu	4-FPh	H	Cl	Cl	H
121	-	i-Bu	Ph	H	Cl	Cl	H
122	-	neo-Pent	Ph	H	Cl	H	H
123	-	i-Bu	Ph	H	H	H	H
124	-	i-Bu	4-ClPh	H	H	H	H
125	-	i-Bu	4-MePh	H	H	H	H

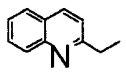
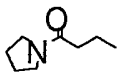
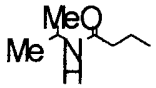
Tabulka 6

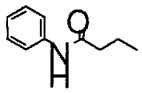
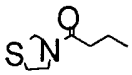
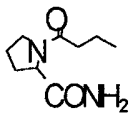
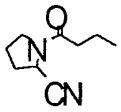
č.	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
126	-	i-Bu	Ph	H	F	H	H
127	-	i-Bu	Ph	H	MeO-	H	H
128	-	i-Bu	Ph	H	EtO-	H	H
129	-	i-Bu	Ph	H	PrO-	H	H
130	-	i-Bu	Ph	H	MeO-	MeO-	H
131	-	i-Bu	4-FPh	H	MeOCO-	H	H
132	-	i-Bu	4-FPh	H	HOCO-	H	H
133	-	i-Bu	4-FPh	H	H_2NCO-	H	H
134	-	i-Bu	4-FPh	H	AcNH-	H	H
135	-	i-Bu	4-FPh	H	EtO-	H	H
136	-	i-Bu	4-FPh	H	p)	H	H
137	-	i-Bu	2-FPh	H	MeOCO-	H	H
138	-	i-Bu	2-FPh	H	HOCO-	H	H
139	-	i-Bu	2-FPh	H	H_2NCO-	H	H
140	-	i-Bu	2-FPh	H	AcNH-	H	H
141	-	i-Bu	2-FPh	H	p)	H	H
142	-	i-Bu	3-FPh	H	MeOCO-	H	H
143	-	i-Bu	3-FPh	H	HOCO-	H	H
144	-	i-Bu	3-FPh	H	H_2NCO-	H	H
145	-	i-Bu	3-FPh	H	AcNH-	H	H
146	-	i-Bu	3-FPh	H	EtO-	H	H
147	-	i-Bu	Ph	H	MeNHCONH-	H	H
148	-	i-Bu	Ph	H	Me_2NCONH-	H	H
149	-	i-Bu	Ph	H	H_2NCONH-	H	H
150	O	i-Bu	$CF_3CH_2CH_2CH_2$-	H	p)	H	H

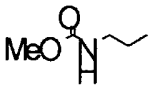
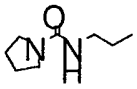
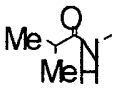
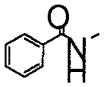
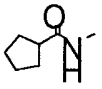
Tabulka 7

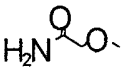
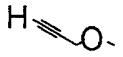
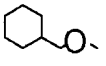
č.	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
151	O	c-PrCH_2-	Bu	H	H_2NCO-	H	H
152	O	c-PrCH_2-	Bu	H	p)	H	H
153	O	c-PrCH_2-	Bu	H	w)	H	H
154	O	i-Bu	Bu	H	p)	H	H
155	O	i-Bu	Bu	H	w)	H	H
156	-	i-Bu	Ph	H	NC-	H	H
157	-	i-Bu	Ph	H	MeNHCO-	H	H
158	-	i-Bu	Ph	H	p)	H	H
159	-	i-Bu	Ph	H	w)	H	H
160	O	neo-Pent	Bu	H	w)	H	H
161	O	c-PrCH_2-	Bu	H	x)	H	H
162	O	i-Bu	Bu	H	x)	H	H
163	-	i-Bu	Ph	H	x)	H	H
164	O	i-Bu	Bu	H	y)	H	H
165	-	i-Bu	Ph	H	y)	H	H
166	O	i-Bu	Bu	H	z)	H	H
167	-	i-Bu	Ph	H	z)	H	H
168	O	i-Bu	Bu	H	aa)	H	H
169	-	i-Bu	Ph	H	aa)	H	H
170	O	i-Bu	Bu	H	ab)	H	H
171	-	i-Bu	Ph	H	ab)	H	H
172	-	i-Bu	4-MePh	H	p)	H	H
173	-	i-Bu	4-ClPh	H	p)	H	H
174	-	i-Bu	4-MePh	H	z)	H	H
175	-	i-Bu	4-ClPh	H	z)	H	H
176	-	i-Bu	4-MePh	H	ac)	H	H

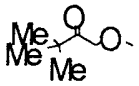
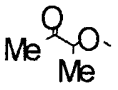
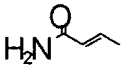
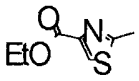
Symboly v tabulkách mají následující významy:

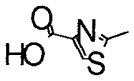
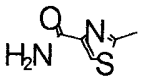
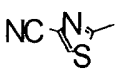
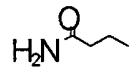
a)  b)  c)  d)  e) 

f)  g)  h)  i)  j) 

k)  l)  m)  n)  o) 

p)  q)  r)  s)  t) 

u)  v)  w)  x)  y) 

z)  aa)  ab)  ac) 

Me: methyl,

Et: ethyl,

CF_3: trifluormethyl,

neo-Pent: neopentyl,

Bu: butyl,

i-Bu: isobutyl,

i-Pr: isopropyl,

Ph: fenyl,

Pr: propyl,

4-NO_2Ph: 4-nitrofenyl,

4-MeOPh: 4-methoxyfenyl,

4-MePh: 4-methylfenyl,

4-HOPh: 4-hydroxyfenyl,

3-MeOPh: 3-methoxyfenyl,

3-HOPh: 3-hydroxyfenyl,

4-FPh: 4-fluorfenyl,

4-CF_3Ph: 4-trifluormethylfenyl,

3-NO_2Ph: 3-nitrofenyl,

3-NH_2Ph: 3-aminofenyl,

Pent: pentyl,

i-Pent: isopentyl,

c-Pr: cyklopropyl,

c-Hex: cyklohexyl,

4-ClPh: 4-chlorfenyl,

2-FPh: 2-fluorfenyl,

3-FPh: 3-fluorfenyl,

Cbz: benzyloxykarbonyl,

Ac: acetyl a

Ms: methansulfonyl.

Mezi výhodnější příklady sloučeniny obecného vzorce I patří:

2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-1,3-thiazol-4--karbonitril;

2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-1,3-thiazol-4--karboxylová kyselina;

2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-1,3-thiazol-4--karboxamid;

ethylester 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]--1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny;

(E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-2-propen-amid;

(E)-3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-2-propen-amid;

3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid;

2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]oxy]acetamid a podobné.

Výhodná je farmakologicky přijatelná sůl sloučeniny obecného vzorce I (zde dále někdy zkracovaná jako sloučenina obecného vzorce I). Mezi příklady takových solí patří soli s anorganickými bázemi, soli s organickými bázemi, soli s anorganickými kyselinami, soli s organickými kyselinami, soli s bázickými nebo kyselými aminokyselinami a podobné.

Mezi výhodné příklady solí s anorganickými bázemi patří soli alkalických kovů, jako je sodná sůl, draselná sůl a podobné; soli kovů alkalických zemin, jako je vápenatá sůl, hořečnatá sůl a podobné, hlinitá sůl, amoniová sůl a podobné.

Mezi výhodné příklady solí s organickými bázemi patří soli s trimethylaminem, triethylaminem, pyridinem, pikolinem, ethanolaminem, diethanolaminem, triethanolaminem, dicyklohexylaminem, N,N-dibenzylethylendiaminem nebo podobné.

Mezi výhodné příklady soli s anorganickou kyselinou patří soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou dusičnou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou nebo podobnými kyselinami.

Mezi výhodné příklady soli s organickou kyselinou patří sůl s kyselinou mravenčí, s kyselinou octovou, s kyselinou trifluoroctovou, s kyselinou fumarovou, s kyselinou šťavelovou, s kyselinou vinnou, s kyselinou maleinovou, s kyselinou citronovou, s kyselinou jantarovou, s kyselinou jablečnou, s kyselinou methansulfonovou, s kyselinou benzensulfonovou, s kyselinou 4-toluensulfonovou nebo s podobnými kyselinami.

Mezi výhodné příklady solí s bázickými aminokyselinami patří soli s argininem, lysinem, ornithinem nebo podobnými.

Mezi výhodné příklady solí s kyselými aminokyselinami patří soli s kyselinou asparagovou, s kyselinou glutamovou nebo podobnými kyselinami.

Ze shora uvedených solí jsou výhodné sodná sůl, draselná sůl, hydrochlorid a podobné.

Proléčivo sloučeniny obecného vzorce I je taková sloučenina, která se na sloučeninu obecného vzorce I převede reakcí s enzymem, žaludeční kyselinou a podobně za fysiologických podmínek v těle. To znamená taková sloučenina, která se převede na sloučeninu obecného vzorce I enzymatickou oxidací, redukcí, hydrolýzou a podobně, a taková sloučenina, která se převede na sloučeninu obecného vzorce I hydrolýzou a podobně žaludeční kyselinou a podobně. Příkladem proléčiva sloučeniny obecného vzorce I je sloučenina, v níž aminová skupina sloučeniny obecného vzorce I je acylována, alkylována nebo fosforylována (např. sloučenina, v níž je aminová skupina sloučeniny obecného vzorce I eikosanoylována, alanylována, pentylaminokarbonylována, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxykarbonylována, tetrahydrofuranylována, pyrrolidylmethylována, pivaloyloxymethylována, *tert*-butylována a podobně); sloučenina, v níž hydroxylová skupina sloučeniny obecného vzorce I je acylována, alkylována, fosforylována, borována (např. sloučenina, v níž je hydroxylová skupina sloučeniny obecného vzorce I acetylována, palmitoylována, propanoylována, pivaloylována, sukcinylována, fumarylována, alanylována, dimethylaminomethylkarbonylována a podobně); sloučenina, v níž karboxylová skupina sloučeniny obecného vzorce I je esterifikována nebo amidována (např. sloučenina, v níž je karboxylová skupina sloučeniny obecného vzorce I ethyl-esterifikována, fenyl--esterifikována, karboxymethyl-esterifikována, dimethylaminomethyl-esterifikována, pivaloyloxymethyl-esterifikována, ethoxykarbonyloxyethyl-esterifikována, ftalidyl-esterifikována, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl-esterifikována, cyklohexyloxykarbonyethyl-esterifikována, methylamidována a podobně) a podobně. Tyto sloučeniny se mohou vyrábět ze sloučeniny obecného vzorce I způsobem známým *per se*.

Proléčivo sloučeniny obecného vzorce I může znamenat takovou sloučeninu, která se na sloučeninu obecného vzorce I převádí za fysiologických podmínek tak, jak je popsáno v *Development of Pharmaceutical Products*, díl 7, Molecule Design, str. 163 až 198, Hirokawa Shoten (1990).

Sloučenina obecného vzorce I se může označit isotopem (např. ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I a podobně) a podobně.

Sloučenina obecného vzorce I může znamenat anhydrid nebo hydrát.

Sloučenina obecného vzorce I, její sůl a její proléčivo (zde někdy jsou pro zjednodušení označovány jednoduše jako sloučenina podle předloženého vynálezu) vykazují nízkou toxicitu a mohou se používat jako činidlo pro profylaxi nebo léčení různých onemocnění, která jsou uvedena později, u savců (např. lidí, myší, krys, králíků, psů, koček, dobytka, koní, prasat, opic a podobně) smícháním s farmakologicky přijatelným nosičem a podobnými složkami, takže se získá farmaceutický prostředek.

Jako materiály pro farmaceutické přípravky se mohou používat různé organické nebo anorganické nosiče, které se konvenčně používají jako farmakologicky přijatelný nosič, který se přidává jako excipiens, mazadlo, pojivo a dezintegrační činidlo u pevných přípravků, a rozpouštědlo, činidla napomáhající rozpouštění, suspendační činidlo, isotonické činidlo, pufr, uklidňující činidlo a podobná činidla u kapalných přípravků. Jestliže je to nutné, mohou se použít přísady pro farmaceutické přípravky, jako je ochranné činidlo, antioxidační činidlo, barvící činidlo, sladící činidlo a podobné.

Mezi výhodné příklady excipiens patří laktosa, sacharosa, D-mannitol, D-sorbitol, předželatinovaný škrob, dextrin, krystalická celulosa, nízko-substituovaná hydroxypropylcelulosa, sodná sůl karboxymethylcelulosy, arabská guma, dextrin, pulu-

lan, lehký oxid křemičitý, syntetický křemičitan hlinitý, metakřemičitan hlinitohořečnatý a podobné.

Mezi výhodné příklady mazadel patří stearát hořečnatý, stearát vápenatý, talek, koloidní oxid křemičitý a podobné.

Mezi výhodné příklady pojiv patří předželatinovaný škrob, sacharosa, želatina, arabská guma, methylcelulosa, karboxymethylcelulosa, sodná sůl karboxymethylcelulosy, krystalická celulosa, sacharosa, D-mannitol, trehalosa, dextrin, pululan, hydroxypropylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, polyvinylpyrrolidon a podobné.

Mezi výhodné příklady dezintegračního činidla patří laktosa, sacharosa, škrob, karboxymethylcelulosa, vápenatá sůl karboxymethylcelulosy, sodná sůl kroskarmelosy, sodná sůl karboxymethylškrobu, lehký oxid křemičitý, nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulosa a podobné.

Mezi výhodné příklady rozpouštědel patří voda pro injekce, fysiologický solný roztok, Kruherův roztok, alkohol, propylenglykol, polyethylenglykol, sezamový olej, kukuřičný olej, olivový olej, bavlníkový olej a podobné.

Mezi výhodné příklady činidel napomáhajících rozpouštění patří polyethylenglykol, propylenglykol, D-mannitol, trehalosa, benzylester kyseliny benzoové, ethanol, Tris-aminomethan, cholesterol, triethanolamin, uhličitan sodný, citrát sodný, salicylát sodný, octan sodný a podobné.

Mezi výhodné příklady suspendačních činidel patří povrchově aktivní činidla, jako je stearyltriethanolamin, laurylsulfát sodný, laurylaminopropionát, lecithin, benzalkoniumchlorid, benzethoniumchlorid, monoglycerid kyseliny stearové a podobné; hydrofilní polymery, jako je polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, sodná sůl karboxymethylcelulosy, methylcelulosa, hydroxymethylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, hydro-

xypropylcelulosa a podobné a polysorbáty, polyoxyethylenovaný hydrogenovaný ricinový olej a podobné.

Mezi výhodné příklady isotonizujícího činidla patří chlorid sodný, glycerol, D-mannitol, D-sorbitol, glukosa a podobně.

Mezi výhodné příklady pufru patří fosforečnanový pufr, octanový pufr, uhličitanový pufr, citrátový pufr a podobně.

Mezi výhodné příklady uklidňujících činidel patří benzylalkohol a podobně.

Mezi výhodné příklady ochranných činidel patří estery p-oxybenzoové kyseliny, chlorbutanol, benzylalkohol, fenethylalkohol, dehydrooctová kyselina, kyselina sorbová a podobně.

Mezi výhodné příklady antioxidačních činidel patří siřičitan, askorbát a podobné.

Mezi výhodné příklady barvícího činidla patří ve vodě rozpustné jedlé pigmenty (např. potravinové barvy, jako je potravinová červeň č. 2 a 3, potravinová žluť č. 4 a 5, potravinová modř č. 1 a 2 a podobné, ve vodě nerozpustné přírodní pigmenty (např. hlinitá sůl shora uvedených ve vodě rozpustných pigmentů a podobné), přírodní pigmenty (např. betakaroten, chlorofyl, červený oxid železa atd.) a podobné.

Mezi výhodné příklady sladícího činidla patří sodná sůl sacharinu, glycyrrhizinát dvojdraselný, aspartam, stevia a podobná činidla.

Dávkovou formou shora uvedeného farmaceutického prostředku mohou být například orální činidla, jako jsou tablety (včetně sublinguálních tablet a orálně dezintegrovatelných tablet), tobolky (včetně měkkých tobolek a mikrotobolek), granule, prášky, sáčky, sirupy, emulze, suspenze a podobné, nebo parenterální činidla, jako

jsou injekce (např. subkutánní injekce, intravenózní injekce, intramuskulární injekce, intraperitoneální injekce, kapací infuze a podobně), vnější činidla (např. transdermální přípravky, masti a podobně), čípky (např. rektální čípky, vaginální čípky a podobně), pelety, nosní přípravky, pulmonární přípravky (inhalační přípravky), oftalmové přípravky a podobně. Tyto přípravky se mohou bezpečně podávat orálně nebo parenterálně. Tato činidla mohou představovat přípravky s regulovaným uvolňováním, jako jsou přípravky s rychlým uvolňováním, a přípravky s trvalým uvolňováním (např. mikrotobolky s trvalým uvolňováním).

Farmaceutický prostředek se může vyrábět způsobem konvenčně používaným v oblasti farmaceutických přípravků, jako je způsob popsaný v *Japan Farmakopoeia* a podobně. Specifické způsoby výroby farmaceutického přípravku jsou podrobně popsány dále.

I když obsah sloučeniny podle předloženého vynálezu ve farmaceutickém prostředku je různý a závisí na dávkové formě, na dávce sloučeniny podle předloženého vynálezu a podobně, je například asi 0,1 až 100 % hmotn.

Například orální činidlo se vyrábí tak, že se k účinné složce přidá excipiens (např. přidáním laktosy, sacharosy, škrobu, D-mannitolu a podobně), dezintegrační činidlo (např. vápenatá sůl karboxymethylcelulosy a podobně), pojivo (např. předželatinovaný škrob, arabská guma, karboxymethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa, polyvinylpyrrolidon a podobně), mazadlo (např. talek, stearát hořečnatý, polyethylenglykol 6000 a podobně) a podobně, tlakovým vytvarováním směsi, a, jestliže je to nutné, potažením směsi použitím potahovacího základu pro maskování chuti, enterických vlastností a pro trvalé uvolňování podle způsobu známého *per se*.

Mezi příklady potahovací báze patří cukerná potahovací báze, ve vodě rozpustný film potahovací báze, potahovací báze enterického filmu, filmová potahovací báze s trvalým uvolňováním a podobně.

Jako cukerná potahovací báze se může použít sacharosa spolu s jednou nebo více složkami vybranými ze skupiny sestávající z talku, sráženého uhličitanu vápenatého, želatiny, arabské gumy, pululanu, karnaubského vosku a podobně.

Jako ve vodě rozpustná filmová potahovací báze se používají například polymery celulosy, jako je hydroxypropylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, methylhydroxyethylcelulosa a podobné, syntetické polymery, jako je polyvinylacetál diethylaminoacetátu, aminoalkyl-methakrylátový kopolymer E [Eudragit E, obchodní značka, Rohm Pharma], polyvinylpyrrolidon a podobné, polysaccharidy, jako je pululan a podobné, a podobné látky.

Jako enterická filmová potahovací báze se používají například celulosové polymery, jako je ftalát hydroxypropylmethylcelulosy, acetátsukcinát hydroxypropylmethylcelulosy, karboxymethylethylcelulosa, acetátftalát celulosy a podobné, polymery kyseliny akrylové, jako je kopolymer L methakrylové kyseliny [Eudragit L, obchodní značka, Rohm Pharma], kopolymer L methakrylové kyseliny [Eudragit L-30D55, obchodní značka, Rohm Pharma], kopolymer S methakrylové kyseliny [Eudragit S, obchodní značka, Rohm Pharma] a podobné, přirozeně se vyskytující sloučeniny, jako je šelak a podobné, a podobně.

Jako filmová potahovací báze s trvalým uvolňováním se používají například celulosové polymery, jako je například ethylcelulosa a podobné, polymery kyseliny akrylové, jako je například aminoalkylmethakrylátový kopolymer RS [Eudragit RS, obchodní značka, Rohm Pharma], suspenze ethylakrylátového a methylmethakrylátového kopolymeru [Eudragit NE, obchodní značka, Rohm Pharma] a podobné, a podobně.

Pro použití se mohou smíchat v příslušném poměru dva nebo více druhů shora uvedených potahovacích bází. Během potahování se může dále přidat lehké zakalovací činidlo, jako je například oxid titaničitý, oxid železitý nebo oxid železnatý a podobné.

Injekce se vyrobí rozpuštěním, suspendováním nebo emulgováním účinné složky ve vodném rozpoustědle (např. v destilované vodě, fysiologickém solném roztoku, v Kruherově roztoku a podobně) nebo v olejovitém rozpouštědle (např. v rostlinném oleji, jako je například olivový olej, sezamový olej, bavlníkový olej, kukuřičný olej a podobně, v propylenglykolu a podobně) a podobně, spolu s dispergačním činidlem (např. polysorbátem 80, polyoxyethylenovaným hydrogenovaným ricinovým olejem 60 a podobně), polyethylenglykolem, karboxymethylcelulosou, alginátem sodným a podobně), ochranným činidlem (např. methylparabenem, propylparabenem, benzylalkoholem, chlorbutanolem, fenolem a podobně), isotonizujícím činidlem (např. chloridem sodným, glycerolem, D-mannitolem, D-sorbitolem, glukosou a podobně) a podobně. V tomto stupni se mohou podle potřeby používat činidla napomáhající rozpouštění (např. salicylát sodný, octan sodný a podobná), stabilizační činidla (např. lidský serový albumin a podobně), uklidňující činidla (např. benzylalkohol a podobně) a podobná.

Sloučenina podle předloženého vynálezu a farmaceutické činidlo podle předloženého vynálezu vykazují nízkou toxicitu, způsobují málo vedlejších účinků a mohou se používat jako činidlo pro profylaxi nebo léčení nebo diagnostikování různých onemocnění, která jsou uvedena níže, u savců (např. u člověka, dobytka, koní, psů, koček, opic, myší a krys, zvláště u člověka).

Sloučenina podle předloženého vynálezu a farmaceutické činidlo podle předloženého vynálezu mají lepší aktivitu inhibovat peptidasu a mohou potlačovat degradaci fysiologicky účinné látky způsobenou peptidasou, jako jsou například peptidové hormony, cytokiny, neurotransmitery a podobně.

Mezi příklady peptidových hormonů patří glukagonu se podobající peptid-1 (GLP-1), glukagonu se podobající peptid-2 (GLP-2), GIP, hormon uvolňující růstový hormon (GHRH) a podobné.

Mezi příklady cytokinů patří chemokin, jako je například RANTES a podobné.

Mezi příklady neurotransmiterů patří neuropeptid Y a podobné.

Mezi příklady peptidasy patří EC 3.4.11.1 (leucylová aminopeptidasa), EC 3.4.11.2 (membranová alaninová aminopeptidasa), EC 3.4.11.3 (cystinylová aminopeptidasa), EC 3.4.11.4 (tripeptidová aminopeptidasa), EC 3.4.11.5 (prolylová aminopeptidasa), EC 3.4.11.6 (aminopeptidasa B), EC 3.4.11.7 (glutamylová aminopeptidasa), EC 3.4.11.9 (Xaa-Pro aminopeptidasa), EC 3.4.11.10 (bakteriální leucylová aminopeptidasa), EC 3.4.11.13 (klostridiální aminopeptidasa), EC 3.4.11.14 (cytosololová alanylová aminopeptidasa), EC 3.4.11.15 (lysylová aminopeptidasa), EC 3.4.11.16 (Xaa-Trp aminopeptidasa), EC 3.4.11.17 (tryptofanylová aminopeptidasa), EC 3.4.11.18 (methionylová aminopeptidasa), EC 3.4.11.19 (D-stereospecifická aminopeptidasa), EC 3.4.11.20 (aminopeptidasa Ey), EC 3.4.11.21 (aspartylová aminopeptidasa), EC 3.4.11.22 (aminopeptidasa I), EC 3.4.13.3 (Xaa-His dipeptidasa), EC 3.4.13.4 (Xaa-Arg dipeptidasa), EC 3.4.13.5 (Xaa-methyl-His dipeptidasa), EC 3.4.13.7 (Glu-Glu dipeptidasa), EC 3.4.13.9 (Xaa-Pro dipeptidasa), EC 3.4.13.12 (Met-Xaa dipeptidasa), EC 3.4.13.17 (ne-stereospecifická dipeptidasa), EC 3.4.13.18 (cytosolová nespecifická dipeptidasa), EC 3.4.13.19 (membranová dipeptidasa), EC 3.4.13.20 (beta-Ala-His dipeptidasa), EC 3.4.14.1 (dipeptidyl-peptidasa I), EC 3.4.14.2 (dipeptidyl-peptidasa II), EC 3.4.14.4 (dipeptidyl-peptidasa III), EC 3.4.14.5 (dipeptidyl-peptidasa IV), EC 3.4.14.6 (dipeptidyl--dipeptidasa), EC 3.4.14.9 (tripeptidyl-peptidasa I), EC 3.4.14.10 (tripeptidyl-peptidasa II) a EC 3.4.14.11 (Xaa-Pro dipeptidyl-peptidasa), jak jsou klasifikovány podle IUBMB (International Union of Biochemistry and Molecular Biology), a podobné.

Z nich jsou výhodné EC 3.4.14.1, EC 3.4.14.2, EC 3.4.14.4, EC 3.4.14.5, EC 3.4.14.6, EC 3.4.14.9, EC 3.4.14.10 a EC 3.4.14.11. Zvláště výhodná je EC 3.4.14.5.

Sloučenina podle předloženého vynálezu a farmaceutické činidlo podle předloženého vynálezu jsou užitečné jako profylaktické a terapeutické činidlo u diabetu (např. diabetu typu 1, diabetu typu 2, těhotenského diabetu a podobně), jako profylaktické a terapeutické činidlo při hyperlipidemii (např. hypertriglyceridemii, hyper-

cholesterolemii, nízké HDL lipemii, postprandiální lipemii a podobně), jako profylaktické a terapeutické činidlo u arteriosklerózy, jako profylaktické a terapeutické činidlo u zhoršené tolerance na glukosu [IGT], jako inzulinový sekretagog a jako činidlo pro potlačování progrese zhoršené tolerance na glukosu u diabetu.

Pokud jde o diagnostická kriteria diabetes mellitus, nová diagnostická kriteria byla popsána Japonskou diabetickou společností v roce 1998.

Podle této zprávy je diabetes mellitus takový stav, při němž hladina glukosy v krvi nalačno (koncentrace glukosy v intravenózní plasmě) není menší než 126 mg/dl, dvouhodinová hodnota testu tolerance na 75 g orální glukosy (koncentrace glukosy v intravenózní plasmě) 75 g (75 g OGTT) není menší než 200 mg/dl nebo hladina glukosy v krvi při nehladovění (koncentrace glukosy v intravenózní plasmě) není menší než 200 mg/dl. Dále pak takový stav, který nespadá do rozsahu shora uvedené definice diabetes mellitus a který neznamená "stav, při němž hladina glukosy v krvi nalačno (koncentrace glukosy v intravenózní plasmě) je menší než 110 mg/dl nebo dvouhodinová hodnota testu tolerance na 75 g orální glukosy (koncentrace glukosy v intravenózní plasmě) (75 g OGTT) je menší než 140 mg/dl" (normální typ), se nazývá "hraniční typ".

Vedle toho, pokud jde o diagnostická kriteria pro diabetes mellitus, nová diagnostická kriteria byla popsána ADA (American Diabetic Association) v roce 1997 a Světovou zdravotnickou organizací (WHO) v roce 1998.

Podle těchto zpráv je diabetes mellitus takový stav, při němž hladina glukosy v krvi nalačno (koncentrace glukosy v intravenózní plasmě) není menší než 126 mg/dl a dvouhodinová hodnota testu tolerance na 75 g orální glukosy (koncentrace glukosy v intravenózní plasmě) není menší než 200 mg/dl.

Podle shora uvedených zpráv je zhoršená tolerance glukosy takový stav, při němž hladina glukosy v krvi nalačno (koncentrace glukosy v intravenózní plasmě) je

menší než 126 mg/dl a dvouhodinová tolerance testu glukosy (koncentrace glukosy v intravenózní plasmě) 75 g není menší než 140 mg/dl a menší než 200 mg/dl. Podle ADA zprávy je stav, při němž hladina glukosy v krvi nalačno (koncentrace glukosy v intravenózní plasmě) není menší než 110 mg/dl a menší než 126 mg/dl, se nazývá IFG (zhoršená glukosa nalačno). Podle zprávy WHO, stav IFG (zhoršená glukosa nalačno) jako takový, při němž dvouhodinová hodnota testu tolerance na 75 g orální glukosy (koncentrace glukosy v intravenózní plasmě) je menší než 140 mg/dl, se nazývá IFG (zhoršená glykemie nalačno).

Sloučenina podle předloženého vynálezu a farmaceutický prostředek podle předloženého vynálezu se mohou používat jako činidlo pro předcházení nebo léčení diabetes, diabetes hraničního typu, zhoršené tolerance vůči glukose, IFG (zhoršená glukosa nalačno) a IFG (zhoršená glykemie nalačno), jak jsou shora definovány podle nových diagnostických kriterií. Dále pak se sloučenina podle předloženého vynálezu a farmaceutický prostředek podle předloženého vynálezu může používat také jako činidlo pro předcházení progrese hraničního typu, zhoršené tolerance vůči glukose, IFG (zhoršená glukosa nalačno) nebo IFG (zhoršená glykemie nalačno) u diabetes.

Sloučenina podle předloženého vynálezu a farmaceutický prostředek podle předloženého vynálezu se může používat také jako činidlo pro předcházení nebo léčení například diabetických komplikací (např. neuropatie, nefropatie, retinopatie, kataraktu, makroangiopatie, osteopenia, diabetického hyperosmolárního bezvědomí, infekčních onemocnění (např. respirační infekce, infekce močového traktu, infekce gastrointestinálního traktu, infekce dermální měkké tkáně a infekce dolní končetiny a podobných), diabetické gangrény, xerostomie, sníženého sluchového vnímání, cerebrovaskulárního onemocnění, poruchy periferního oběhu a podobných), obezity, osteoporózy, kachexie (např. karcinomatózní kachexie, tuberkulózní kachexie, diabetické kachexie, hemopatické kachexie, endokrinní kachexie, infekční kachexie nebo kachexie indukované syndromem získané imunitní nedostatečnosti), ztučnělých jater, hypertenze, syndromu polycystického vaječníku, onemocnění ledvin (např.

diabetické nefropatie, glomerulární nefritidy, glomerulosklerózy, nefrotického syndromu, hypertenzivní nefrosklerózy a terminálního stavu onemocnění ledvin a podobných), svalové dystrofie, infarktu myokardu, anginy pektoris, cerebrovaskulárních příhod (např. cerebrálního infarktu a cerebrální apoplexie), syndromu rezistence na inzulin, syndromu X, hyperinzulinemia, hyperinzulinemií indukované smyslové poruchy, nádoru (např. leukemie, rakoviny prsu, rakoviny prostaty, rakoviny kůže a podobných), syndromu iritabilního střeva, akutní nebo chronické diarey, zánětlivých onemocnění (např. chronické reumatoidní artritidy, deformační spondylitidy, artritidy cleformans, bolesti od lumbaga, dny, postoperačního nebo traumatického zánětu, remise otoku, neuralgie, faryngolaryngitidy, cystitidy, hepatitidy (včetně nealkoholické steatohepatitidy), pneumonie, pankreatitidy, zánětlivého onemocnění střev, ulcerativní kolitidy, poškození žaludeční mukózy (včetně poškození žaludeční mukózy způsobeného aspirinem) a podobných), syndromu viscerální obezity a podobných.

Sloučenina podle předloženého vynálezu a farmaceutický prostředek podle předloženého vynálezu se mohou používat pro snížení viscerálního tuku, potlačování akumulace viscerálního tuku, zlepšení glykometabolismu, zlepšení metabolismu tuků, potlačení produkce oxidovaného LDL, zlepšení metabolismu lipoproteinů, zlepšení metabolismu koronární arterie, předcházení nebo léčení kardiovaskulárních komplikací, předcházení nebo léčení komplikací u srdečního selhání, snížení krevního zbytku, předcházení nebo léčení anovulace, předcházení nebo léčení hypertrichózy, předcházení nebo léčení hyperandrogenemie, zlepšení funkce pankresu (ß-buněk), regenerace pankreatických ß-buněk, podpora regenerace pankreatických ß-buněk a podobně.

Sloučenina podle předloženého vynálezu a farmaceutický prostředek podle předloženého vynálezu se mohou používat také pro sekundární prevenci a pro potlačení progrese různých shora popsaných onemocnění (např. kardiovaskulárních událostí, jako je infarkt myokardu a podobných).

Sloučenina podle předloženého vynálezu a farmaceutické činidlo podle předloženého vynálezu je inzulinový sekretagog zavislý na glukose, který selektivně podporuje sekreci inzulinu u hyperglykemických pacientů (např. u pacientů vykazujících hladinu glukosy v krvi na lačno ne menší než 126 mg/dl nebo při 75g orálním testu tolerance glukosy (75 g OGTT) po 2 h množství ne menší než 140 mg/dl a podobně). Sloučenina podle předloženého vynálezu a farmaceutické činidlo podle předloženého vynálezu jsou tedy užitečné jako bezpečné profylaktické nebo terapeutické činidlo u diabetes s nízkým rizikem vaskulárních komplikací, u indukce hypoglykemia a u podobných onemocnění způsobených inzulinem.

I když dávkování sloučeniny podle předloženého vynálezu a farmaceutického prostředku podle předloženého vynálezu se mění v závislosti na subjektu, kterému se podává, na způsobu podávání, na cílovém onemocnění, na stavu a podobně, sloučenina podle předloženého vynálezu jako účinná složka se obvykle podává v jediné dávce asi 0,01 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti, s výhodou 0,05 až 30 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodněji 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti, na příklad při orálním podávání dospělým diabetickým pacientům. Je žádoucí, aby se tato dávka podávala jednou až třikrát denně.

Sloučenina podle předloženého vynálezu se může používat v kombinaci s takovým terapeutickým činidlem, jako je terapeutické činidlo pro diabetes, terapeutické činidlo pro diabetické komplikace, antihyperlipidemické činidlo, antihypertenzivní činidlo, činidlo působící proti obezitě, diuretické činidlo, chemoterapeutické činidlo, immunoterapeutické činidlo, antitrombotické činidlo, terapeutické činidlo pro osteoporózu, činidlo působící proti demenci, činidlo zlepšující dysfunkci erekce, terapeutické činidlo pro inkontinenci nebo pollakisurii a podobně (zde dále zkracované jako současně podávané léčivo). V takovém případě časové podávání sloučeniny podle předloženého vynálezu a současně podávaného léčiva není omezeno. Subjektu, kterému se podávají, mohou být podávány současně nebo střídavě. Navíc sloučenina podle předloženého vynálezu a současně podávané léčivo mohou být podávány jako

dva druhy přípravků, každý z nich obsahující účinnou složku, nebo se mohou podávat jako jediný přípravek obsahující obě účinné složky.

Dávka současně podávaného léčiva může být příslušně stanovena na základě dávky, která se klinicky používá. Poměr sloučeniny podle předloženého vynálezu a současně podávaného léčiva se příslušně stanoví podle subjektu, kterému se podává, podle způsobu podávání, podle cílového onemocnění, podle stavu a podobně. V těch případech, kdy subjektem, kterému se léčivo podává, je člověk, se současně podávané léčivo může například používat v množství 0,01 až 100 dílů hmotnostních na díl hmotnostní sloučeniny podle předloženého vynálezu.

Mezi příklady terapeutického činidla pro diabetes patří inzulinové přípravky (např. zvířecí inzulinové přípravky extrahované z hovězího nebo prasečího pankreasu, lidské inzulinové přípravky syntetizované způsobem genetického inženýrství použitím *Escherichia coli* nebo kvasinek, zinkový inzulin, protamin zinkového inzulinu, fragmenty derivátů inzulinu (např. INS-1 a podobné) a podobné), činidla zvyšující citlivost vůči inzulinu (např. hydrochlorid pioglitazonu, rosiglitazon (maleát), GI-262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-011, FK-614, NN-622, AZ-242, BMS-298585, EML-16336, sloučeniny popsané ve spisu WO 99/58510 (např. (E)-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylmáselná kyselina) a podobné), PPARγ agonisté, PPARγ antagonisté, PPARγ/α duální agonisté, inhibitory α-glukosidasy (např. voglibosa, akarbosa, miglitol, emiglitát a podobné), biguanidy (např. fenformin, metformin, buformin a podobné), inzulinové sekretagogy [sulfonylmočoviny (např. tolbutamid, glibenklamid, gliklazid, chlorpropamid, tolazamid, acetohexamid, glyklopyramid, glimepirid, glipizid, glybuzol a podobné), repaglinid, senaglinid, nateglinid, mitiglinid nebo hydrát jeho vápenaté soli], agonisté GLP-1 receptoru {např. GLP-1, NN-2211, AC-2993 (exendin-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH_2 a podobné], agonisté amyrinu (např. pramlintid a podobné), inhibitory fosfotyrosin-fosfatasy (např. kyselina vanadičná a podobné), inhibitory dipeptidylpeptidasy IV (např. NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, LAF-237 a podobné), ß3 agonisté (např. CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677,

BMS-196085, AZ40140 a podobné), inhibitory glukoneogeneze (např. inhibitory glykogen-fosforylasy, inhibitory glukoso-6-fosfatasy, antagonisté glukagonu, agonisté somatostatinového receptoru a podobné), inhibitory SGLT (sodium-glucose cotransporter) (např. T-1095 a podobné) a podobné.

Mezi příklady terapeutického činidla pro diabetické komplikace patří inhibitory aldos-reduktasy (např. Tolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Zopolrestat, Minalrestat, Fidarestat, SNK-860, CT-112 a podobné), neurotrofní faktory a léčiva je zvyšující (např. NGF, NT-3, BDNF, promotory sekrece produkce neurotrofinu popsané ve spisu WO 01/14372 (např. 4-(4-chlorfenyl)-2-(2-methyl-imidazolyl)-5-[3-(2-methylfenoxy)-propyl]oxazol a podobné) a podobné), stimulátory neuranageneze (např. Y-128 a podobné), PKC inhibitory (např. LY-333531 a podobné), AGE inhibitory (např. ALT946, pimagedin, pyratoxathin, N-fenacylthiazolium-bromid (ALT766), EXO-226 a podobné), vychytávače aktivního kyslíku (např. thioctová kyselina a podobné), cerebrální vasodilatátory (např. tiaprid, mexiletin a podobné) a podobné.

Mezi příklady antihyperlipidemického činidla patří statinové sloučeniny, které jsou inhibitory syntézy cholesterolu (např. cerivastatin, pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, itavastatin a jejich soli (např. sodná sůl) a podobné), inhibitory synthasy skvalenu (např. sloučeniny popsané ve spisu WO 97/10224, jako je N-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chlor-5-(2,3-dimethoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzooxazepin-3-yl]acetyl]piperidin-4-octová kyselina a podobné) nebo fibrátové sloučeniny (např. bezafibrát, klofibrát, simfibrát, klinofibrát a podobné), ACAT inhibitory (např. Avasimib, Eflucimib a podobné), anexové iontoměniče (např. colestyramin a podobné), probucol, léčiva typu nikotinové kyseliny (např. nicomol, noceritol a podobná), ethylester ikosapentanové kyseliny, rostlinné steroly (např. sojový sterol, γ-oryzanol a podobné) a podobné.

Mezi příklady antihypertenzivního činidla patří inhibitory enzymu kovertujícího angiotensin (např. kaptopril, enalapril, delapril a podobné) nebo antagonisté angiotensinu II (např. kandesartan, cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, ter-

misartan, irbesartan, tasosartan a podobné), antagonisté vápníku (např. manidipin, nifedipin, amlodipin, efonidipin, nikardipin a podobné), otevírači draselných kanálků (např. levcromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121 a podobní), Clonidin a podobná činidla.

Mezi příklady činidla působícího proti obezitě patří antiobezitní léčiva působící na centrální nervový systém (např. Dexfenfluramin, fenfluramin, fentermin, Sibutramin, anfepramon, dexamfetamin, Mazindol, fenylpropanolamin, klobenzorex a podobná), inhibitory pankreatické lipasy (např. orlistat a podobná), ß3 agonisté (např. CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 a podobná), anorektické peptidy (např. leptin, CNTF (řasinkový neutrofní faktor, Ciliary Neurotrophic Factor) a podobná), antagonisté cholecystokininu (např. lintitript, FPL-15849 a podobná) a podobná.

Mezi příklady diuretického činidla patří xanthinové deriváty (např. theobromin a salicylát sodný, theobromin a salicylát vápenatý a podobné), thiazidové přípravky (např. ethiazid, cyklopenthiazid, trichlormethiazid, hydrochlorthiazid, hydroflumethiazid, benzylhydrochlorthiazid, penflutizid, polythiazid, methylklothiazid a podobné), antialdosteronové přípravky (např. spironolakton, triamteren a podobné), inhibitory uhličitanové dehydratasy (např. acetazolamid a podobné), chlorbenzensulfonamidové přípravky (např. chlorthalidon, mefrusid, indapamid a podobné), azosemid, isosorbid, ethakrynová kyselina, piretanid, bumetanid, furosemid a podobná.

Mezi příklady chemoterapeutického činidla patří alkylační činidla (např. cyklofosfamid, ifosfamid a podobná), antagonisté metabolismu (např. methotrexát, 5-fluoruracil a podobná), protinádorová antibiotika (např. mitomycin, adriamycin a podobná), protinádorová činidla pocházející z rostlin (např. vinkristin, vindesin, taxol a podobná), cisplatina, karboplatina, etopoxid a podobná. Z nich jsou výhodné 5-fluoruracilové deriváty, jako je furtulon a neo-furtulon, a podobná činidla.

Mezi příklady immunoterapeutického činidla patří složky odvozené od mikroorganismů nebo bakterií (např. muramyldipeptidové deriváty, picibanil a podobná), immunitu zvyšující polysacharidy (např. lentinan, sizofiran, krestin a podobné), genetickým inženýrstvím připravené cytokiny (např. interferon, interleukin (IL) a podobné), faktory stimulující kolonie (např. faktor stimulující granulocyty, erythropoietin a podobné) a podobná činidla. Z nich jsou výhodné IL-1, IL-2, IL-12 a podobné.

Mezi příklady antitrombotického činidla patří heparin (např. sodná sůl heparinu, vápenatá sůl heparinu, sodná sůl dalteparinu a podobné), warfarin (např. draselná sůl warfarinu a podobné), anti-trombinová léčiva (např. aragatroban a podobná), trombolytická činidla (např. urokinsaa, tisokinasa, alteplasa, nateplase, monteplasa, pamiteplasa a podobná), inhibitory agregace destiček (např. hydrochlorid tiklopidinu, cilostazol, ethylester ikosapentanové kyseliny, sodná sůl beraprostu, hydrochlorid sarpogrelátu a podobné) a podobná.

Mezi příklady terapeutického činidla pro osteoporózu patří alfakalcidol, kalcitriol, elkaltonin, lososový kalcitonin, estriol, ipriflavon, pamidronát dvojsodný, hydrát sodné soli alendronátu, inkadronát dvojsodný a podobná činidla.

Mezi příklady činidel proti demenci patří takrin, donepezil, rivastigmin, galantamin a podobná činidla.

Mezi příklady činidla upravujícího dysfunkci erekce patří apomorfin, citrát sildenafilu a podobná činidla.

Mezi příklady terapeutického činidla pro inkontinenci nebo pollakisurii patří hydrochlorid flavoxátu, hydrochlorid oxybutyninu, hydrochlorid propiverinu a podobná činidla.

Dále se mohou v kombinaci se sloučeninou podle předloženého vynálezu používat činidla, jejichž účinky upravovat kachexii byly potvrzeny u zvířecích modelů a v klinických případech, jako jsou například inhibitory cyklooxygenasy (např. indomethacin a podobné) (*Cancer Research* **1989**, *49*, 5935 až 5939.), deriváty progesteronu (např. acetát megesterolu) (*Journal of Clinical Oncology* **1994**, *12*, 213 až 225.), glukosteroidy (např. dexamethason a podobné), metoklopramidová činidla, tetrahydrokannabinolová činidla (shora uvedené odkazy), činidla zlepšující metabolismus tuků (např. eikosapentenová kyselina a podobné) (*British Journal of Cancer* **1993**, *68*, 314 až 318.), růstové hormony, IGF-1 nebo protilátky na faktor TNF-α indukující kachexii, LIF, IL-6, Onkostatin M a podobná.

Současně podávané léčivo s výhodou znamená inzulinový přípravek, senzibilizátor inzulinu, inhibitor α-glukosidasy, biguanid, inzulinový sekretagog (s výhodou sulfonylmočovinu) nebo podobné.

Shora uvedená současně podávaná léčiva se mohou používat jako směsi dvou nebo více druhů v příslušném poměru. V případě dvou nebo více současně podávaných léčiv mezi tyto kombinace s výhodou patří následující:

1) inzulinový sekretagog (s výhodou sulfonylmočovina) a inhibitor α-glukosidasy,

2) inzulinový sekretagog (s výhodou a sulfonylmočovina) a biguanid,

3) inzulinový sekretagog (s výhodou a sulfonylmočovina), biguanid a inhibitor α-glukosidasy,

4) senzitizátor inzulinu a inhibitor α-glukosidasy,

5) senzitizátor inzulinu a biguanid,

6) senzitizátor inzulinu, biguanid a inhibitor α-glukosidasy.

Jestliže se sloučenina podle předloženého vynálezu nebo farmaceutické činidlo podle předloženého vynálezu používá v kombinaci se současně podávaným léčivem, množství každého léčiva může být sníženo v rámci bezpečného rozmezí tak,

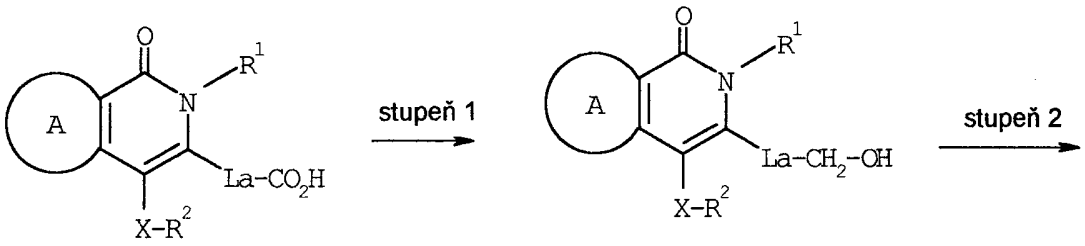
že se vezmou v úvahu jejich proti sobě působící účinky. Konkrétně, dávka senzitizátoru inzulinu, inzulinového sekretagogu (s výhodou sulfonylmočoviny) a biguanidu se může snížit při srovnání s normálním dávkou. Nepříznivému účinku, který může být způsoben těmito činidly, může být tedy bezpečně zabráněno. Vedle dávky činidla pro diabetické komplikace může být sníženo antihyperlipemické činidlo a antihypertenzivní činidlo, přičemž lze účinně zabránit nepříznivému účinku způsobenému těmito činidly.

Dále je zde vysvětlen způsob výroby sloučeniny podle předloženého vynálezu.

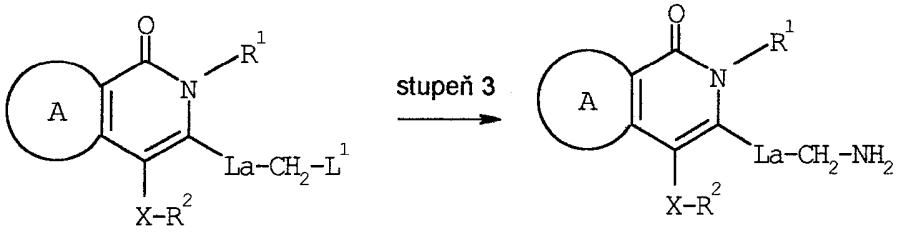
Sloučenina podle předloženého vynálezu se může vyrábět známým způsobem, jako je způsob popsaný podrobně níže nebo podobnými způsoby.

Například sloučenina obecného vzorce I-a obecného vzorce I, v němž L znamená alkylenovou skupinu, se může vyrábět podle následujícího způsobu A nebo podobným způsobem.

[Způsob A]



(II) (III)



(IV) (I-a)

v nichž La znamená vazbu nebo alkylenovou skupinu, L^1 znamená odcházející skupinu a další symboly znamenají jak shora uvedeno.

Příklady alkylenované skupina La jsou ty příklady, které byly shora uvedeny u L. Jestliže L znamená alkylenovou skupinu, L znamená stejnou skupinu jako La(CH_2).

Odcházející skupina L^1 může znamenat například atom halogenu (např. atom chloru, bromu, jodu a podobně), popřípadě halogenovanou C_{1-6} alkylsulfonyloxyskupinu (např. methansulfonyloxyskupinu, ethansulfonyloxyskupinu, trifluoromethansulfonyloxyskupinu a podobnou skupinu), popřípadě substituovanou C_{6-10} arylsulfonyloxyskupinu, hydroxylovou skupinu a podobně.

Mezi příklady substituentu v "popřípadě substituované C_{6-10} arylsulfonyloxyskupině" patří atom halogenu (např. atom chloru, bromu, jodu a podobně), popřípadě halogenovaná C_{1-6} alkylová skupina nebo C_{1-6} alkoxyskupina a podobně. Počet substituentů je například 1 až 3. Mezi specifické příklady "popřípadě substituované C_{6-10} arylsulfonyloxyskupiny" patří benzensulfonyloxyskupina, 4-toluensulfonyloxyskupina, 1-naftalensulfonyloxyskupina, 2-naftalensulfonyloxyskupina a podobné skupiny.

"Odcházející skupina" znamená s výhodou atom halogenu (např. atom chloru, bromu, jodu a podobně), methansulfonyloxyskupinu, trifluoromethansulfonyloxyskupinu, 4-toluensulfonyloxyskupinu a podobné skupiny.

(Stupeň 1)

Tato reakce se provádí přímo zredukováním redukčním činidlem (např. boranem, tetrahydridohlinitanem lithným a podobně) v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci, nebo převedením karboxylové skupiny na její reaktivní derivát (např. halogenid kyseliny, směsný anhydrid kyselin, aktivní ester, ester a podobně) a zredukováním redukčním činidlem (např. tetrahydridoboritanem sodným, tetrahydri-

doboritanem sodnolithným, tetrahydridohlinitanem lithným, diisobutylaluminumhydridem a podobně).

Množství používaného redukčního činidla je s výhodou od asi 0,5 do asi 10 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce II.

Rozpouštědlo, které neovliňuje nepříznivě reakci, se mění podle redukčního činidla. Mezi jeho příklady patří aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan, dioxan, diethylether a podobné; voda; alkoholy, jako je například methanol, ethanol, isopropanol a podobné; a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Reakční teplota je obvykle od asi -50 °C do asi 150 °C, s výhodou asi -10 °C do asi 100 °C.

Reakční doba je obvykle od asi 0,5 do asi 20 hodin.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce III se může vyčistit a isolovat takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

(Stupeň 2)

Jestliže L^1 znamená atom halogenu, tato reakce se provádí použitím halogenačního činidla v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Mezi příklady halogenačního činidla patří thionylchlorid, bromid fosforitý a podobně.

Množství halogenačního činidla, které se používá, je s výhodou 1 až asi 20 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce III.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovliňuje nepříznivě reakci patří aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné, a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel. Jako rozpouštědlo se může použít také nadbytek halogenačního činidla.

Reakční teplota je obvykle od asi -20 °C do asi 150 °C, s výhodou asi 0 °C až asi 100 °C.

Reakční doba je obvykle od asi 0,1 do asi 20 hodin.

Jestliže L^1 znamená popřípadě halogenovanou C_{1-6} alkylsulfonyloxyskupinu nebo popřípadě substituovanou C_{6-10} arylsulfonyloxyskupinu, tato reakce se provádí použitím sulfonylačního činidla v přítomnosti báze v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Mezi příklady sulfonylačního činidla patří mesylchlorid, tosylchlorid, benzensulfonylchlorid a podobné.

Mezi příklady bází patří aminy, jako je například triethylamin, N-methylmorfolin, N,N-dimethylanilin a podobné; soli alkalických kovů, jako je například hydrogenuhličitan sodný, uhličitan sodný, uhličitan draselný a podobné; a podobně.

Množství sulfonylačního činidla a báze, které se používá, je s výhodou 1 až asi 2 molární ekvivalenty na sloučeninu obecného vzorce III.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovliňuje nepříznivě reakci, patří aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; ethylacetát a podobné. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Reakční teplota je obvykle asi -20 °C do asi 150 °C, s výhodou asi 0 °C až asi 100 °C.

Reakční doba je obvykle od asi 0,1 do asi 20 hodin.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce IV může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

(Stupeň 3)

Tato reakce se provádí zreagováním sloučeniny obecného vzorce IV a aminačního činidla v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci. Potom se odstraní chránění aminové skupiny získané sloučeniny, jestliže je to nutné.

Mezi příklady aminačního činidla patří amoniak, hexamethylentetramin, ftalimid draselný, di-*terc*-butyl dikarboxylimid a podobná činidla.

Množství používaného aminačního činidla je s výhodou asi 1 až asi 5 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce IV.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovlivňuje nepříznivě reakci, patří aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether a podobné; halogenované uhlovodíky,

jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; alkoholy, jako je například methanol, ethanol, isopropanol a podobné; ketony, jako je například aceton, 2-butanon a podobné; amidy, jako je například N,N-dimethylformamid a podobné; sulfoxidy, jako je například dimethylsulfoxid a podobné; a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Reakční teplota je asi 0 °C až asi 200 °C, s výhodou asi 20 °C až asi 120 °C.

Reakční doba je obvykle od asi 0,5 do asi 20 hodin.

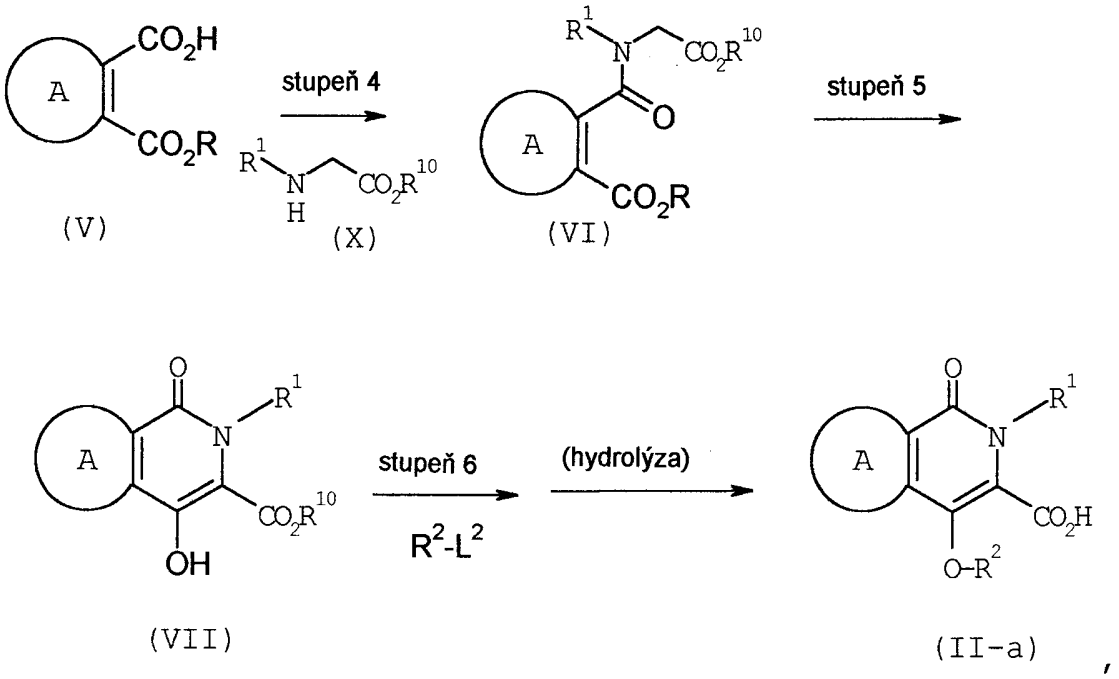
Odstranění chránění aminové skupiny se provede známým způsobem.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce I-a může být isolována a vyčištěna známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

Sloučenina obecného vzorce II použitá jako výchozí sloučenina ve způsobu A se může vyrábět známým způsobem, například podle způsobů podrobně uvedených níže nebo podle jim podobných způsobů.

Sloučenina obecného vzorce II-a, která znamená sloučeninu obecného vzorce II, v němž La znamená vazbu a X znamená skupinu -O-, se může vyrábět podle způsobu popsaného například v *Journal of Heterocyclic Chemistry*, díl 7, str. 1057 (1970), podle následujícího způsobu B nebo podle podobného způsobu.

[Způsob B]



v nichž R znamená C_{1-6} alkylovou skupinu, R^{10} znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, L^2 znamená odcházející skupinu a další symboly znamenají jak shora uvedeno.

Mezi příklady C_{1-6} alkylové skupiny R patří methylová, ethylová a podobné skupiny.

Příklady "popřípadě substituované uhlovodíkové skupiny" R^{10} jsou ty, které jsou uvedeny u shora uvedené skupiny R^3.

Příklady odcházející skupiny L^2 jsou uvedeny shora u L^1. Odcházející skupina L^2 může znamenat hydroxylovou skupinu.

(Stupeň 4)

Tato reakce se provádí například podle způsobu zahrnujícího přímou kondenzaci sloučeniny obecného vzorce V a glycinového derivátu obecného vzorce X použitím kondenzačního činidla (např. dicyklohexylkarbodiimidu a podobného), nebo podle způsobu zahrnujícího příslušné zreagování reaktivního derivátu sloučeniny obecného vzorce V a glycinového derivátu a podobně. Mezi příklady reaktivního derivátu patří anhydrid kyseliny, halogenid kyseliny (např. chlorid kyseliny nebo bromid kyseliny), imidazolid nebo směsný anhydrid kyseliny (např. anhydrid s methyluhličitanem, ethyluhličitanem nebo isobutyluhličitanem a podobné) a podobně.

Jestliže se například jako reaktivní derivát sloučeniny obecného vzorce V používá chlorid kyseliny, reakce se provádí v přítomnosti báze v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Mezi příklady bází patří aminy, jako je například triethylamin, N-methylmorfolin, N,N-dimethylanilin a podobné; soli alkalických kovů, jako je například hydrogenuhličitan sodný, uhličitan sodný, uhličitan draselný a podobné; a podobně.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovlivňuje nepříznivě reakci, patří halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether a podobné; ethylacetát, voda a podobné. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Množství glycinového derivátu obecného vzorce X, které se používá, je 0,1 až 10 molárních ekvivalentů, s výhodou 1 až 3 molární ekvivalenty na sloučeninu obecného vzorce V.

Reakční teplota je asi -30 °C až asi 100 °C.

Reakční doba je obvykle 0,5 až 20 hodin.

Jestliže se jako reaktivní derivát sloučeniny obecného vzorce V používá směsný anhydrid kysleiny, sloučenina obecného vzorce V a chloruhličitanový ester (např. methylchloruhličitan, ethylchloruhličitan, isobutylchloruhličitan a podobné) se nechají zreagovat v přítomnosti báze a potom se nechají zreagovat glycinovým derivátem obecného vzorce X.

Mezi příklady bází patří aminy, jako je například triethylamin, N-methylmorfolin, N,N-dimethylanilin a podobné; soli alkalických kovů, jako je například hydrogenuhličitan sodný, uhličitan sodný, uhličitan draselný a podobné; a podobně.

Množství glycinového derivátu obecného vzorce X, které se používá, je obvykle 0,1 až 10 molárních ekvivalentů, s výhodou 0,3 až 3 molární ekvivalenty na sloučeninu obecného vzorce V.

Reakční teplota je obvykle od asi -30 °C do asi 100 °C.

Reakční doba je obvykle od 0,5 do 20 hodin.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce VI může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

Sloučenina obecného vzorce V a glycinový derivát obecného vzorce X použité jako výchozí sloučeniny ve stupni 4, se mohou vyrábět podle známého způsobu.

(Stupeň 5)

Tato reakce se provádí konvenčním způsobem v přítomnosti báze v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Mezi příklady bází patří hydridy kovů, jako je například hydrid sodný, hydrid draselný a podobné; alkoxidy alkalických kovů, jako je například methoxid sodný, ethoxid sodný, *terc*-butoxid draselný a podobné; soli alkalických kovů, jako je například hydroxid draselný, hydroxid sodný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný a podobné; aminy, jako je například pyridin, triethylamin, N,N-dimethylanilin, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undeka-7-en a podobné.

Množství báze, které se používá, je s výhodou asi 0,1 až asi 2 molární ekvivalenty na sloučeninu obecného vzorce VI.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovlivňuje nepříznivě reakci, patří aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; voda; alkoholy, jako je například methanol, ethanol, isopropanol a podobné; ketony, jako je například aceton, 2-butanon a podobné; amidy, jako je například N,N-dimethylformamid a podobné; sulfoxidy, jako je například dimethylsulfoxid a podobné; a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Reakční teplota je asi -10 °C až asi 150 °C, s výhodou asi 0 °C až asi 110 °C.

Reakční doba je obvykle od asi 0,5 do asi 20 hodin.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce VII může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za

sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

(Stpupeň 6)

Jestliže L^2 znamená hydroxylovou skupinu, tato reakce se provádí způsobem známým *per se*, jako je například způsob popsaný v *Synthesis*, strana 1 (1981), nebo podobným způsobem.

Tato reakce se obvykle provádí v přítomnosti organické fosforečné sloučeniny a elektrofilu v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Mezi příklady organické fosforečné sloučeniny patří trifenylfosfin, tributylfosfin a podobné sloučeniny.

Mezi příklady elektrofilu patří diethylazodikarboxylát, diisopropylazodikarboxylát, azodikarbonyldipiperazin a podobné.

Množství organické fosforečné sloučeniny a elektrofilu, která se používají, jsou s výhodou asi 1 až asi 5 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce VII.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovliňuje nepříznivě reakci, patří ethery, jako je například diethylether, tetrahydrofuran, dioxan a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen a podobné; amidy, jako je například N,N-dimethylformamid a podobné; sulfoxidy, jako je například dimethylsulfoxid a podobné; a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Reakční teplota je asi -50 °C až asi 150 °C, s výhodou asi -10 °C až asi 100 °C.

Reakční doba je obvykle od asi 0,5 do asi 20 hodin.

Jestliže L^2 znamená atom halogenu, popřípadě halogenovanou C_{1-6} alkylsulfonyloxyskupinu nebo popřípadě substituovanou C_{6-10} arylsulfonyloxyskupinu, tato reakce se provádí podle konvenčního způsobu v přítomnosti báze v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Mezi příklady bází patří soli alkalických kovů, jako je například hydroxid draselný, hydroxid sodný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný a podobné; aminy, jako je například pyridin, triethylamin, N,N-dimethylanilin, 1,8-diazabicyklo-[5.4.0]undec-7-en a podobné; hydridy kovů, jako je například hydrid draselný, hydrid sodný a podobné; alkoxidy alkalických kovů, jako je například methoxid sodný, ethoxid sodný, *terc*-butoxid draselný a podobné; a podobně.

Množství báze, které se používá, je s výhodou asi 1 až asi 5 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce VII.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovliňuje nepříznivě reakci, patří aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether a podobné; ketony, jako je například aceton, 2-butanon a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; amidy, jako je například N,N-dimethylformamid a podobné; sulfoxidy, jako je například dimethylsulfoxid a podobné; a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Reakční teplota je obvykle asi -50 °C do asi 150 °C, s výhodou asi -10 °C až asi 100 °C.

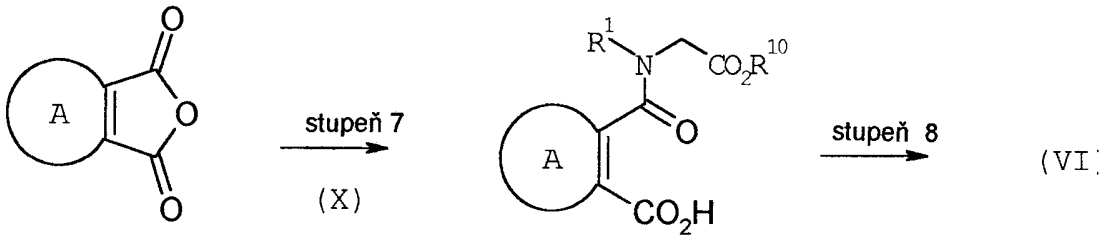
Reakční doba je obvykle od asi 0,5 do asi 20 hodin.

Sloučenina získaná ze shora uvedeného stupně 6 se zhydrolyzuje, jestliže je to nutné, způsob známým *per se*. Získá se tak sloučenina obecného vzorce II-a.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce II-a může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

Sloučenina obecného vzorce VI, která se používá ve shora uvedeném způsobu B, se může vyrobit také podle následujícího způsobu C.

[Způsob C]



(VIII) (IX)

v nichž symboly znamenají jak shora uvedeno.

(Stupeň 7)

Tato reakce se provádí konvenčním způsobem v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovlivňuje nepříznivě reakci, patří halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen a podobné; ethery, jako je na-

příklad tetrahydrofuran, dioxan, diethylether a podobné; ethylacetát a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Množství glycinového derivátu obecného vzorce X, které se používá, je asi 1 až asi 10 molárních ekvivalentů, s výhodou 1 až 3 molární ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce VIII.

Reakční teplota je obvykle od -30 °C do 100 °C.

Reakční doba je obvykle od 0,5 do 20 hodin.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce IX může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

Sloučenina obecného vzorce VIII použitá jako výchozí materiál ve stupni 7 se může vyrábět podle způsobu známého *per se*.

(Stupeň 8)

Tato reakce se provádí podle konvenčního způsobu v přítomnosti báze a C_{1-6} alkylhalogenidu v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Mezi příklady bází patří soli alkalických kovů, jako je například hydroxid draselný, hydroxid sodný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný a podobné; aminy, jako je například pyridin, triethylamin, N,N-dimethylanilin, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecen a podobně.

Množství báze, které se používá, je s výhodou asi 1 až asi 2 molární ekvivalenty na sloučeninu obecného vzorce IX.

Mezi příklady C_{1-6} alkylhalogenidů patří jodmethan, jodethan a podobné.

Množství C_{1-6} alkylhalogenidu, které se používá, je s výhodou asi 1 až asi 2 molární ekvivalenty na sloučeninu obecného vzorce IX.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovlivňuje nepříznivě reakci, patří aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; ketony, jako je například aceton, 2-butanon a podobné; amidy, jako je například N,N-dimethylformamid a podobné; sulfoxidy, jako je například dimethylsulfoxid a podobné; a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

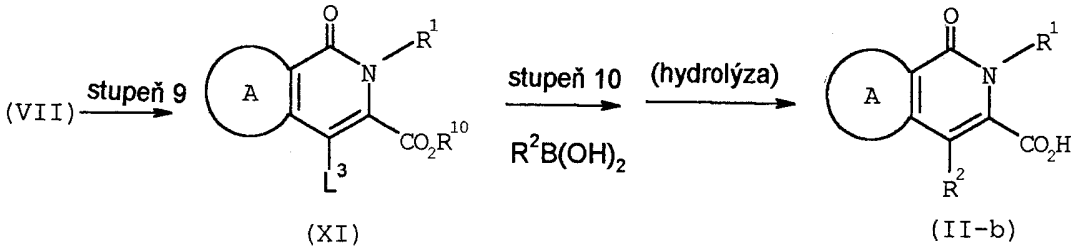
Reakční teplota je obvykle od asi -10 °C do asi 150 °C, s výhodou 0 °C až 110 °C.

Reakční doba je obvykle od asi 0,5 do asi 20 hodin.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce VI může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

Sloučenina obecného vzorce II-b, což je sloučenina obecného vzorce II, v němž La znamená vazbu a X znamená vazbu, se může vyrábět podle způsobu popsaného například v japonských patentových spisech JP-A-7-76573, JP-A-2000-72751 nebo JP-A-2000-72675, podle následujícího způsobu D nebo podle podobných způsobů.

[Způsob D]



v nichž L^3 znamená odcházející skupinu a další symboly znamenají jak shora uvedeno.

Příklady odcházející skupinu L^3 jsou ty, které jsou shora uvedeny u L^1.

(Stupeň 9)

Jestliže například L^3 znamená popřípadě halogenovanou C_{1-6} alkylsulfonyloxyskupinu nebo popřípadě substituovanou C_{6-10} arylsulfonyloxyskupinu, tato reakce se provádí podle konvenčního způsobu v přítomnosti báze a sulfonačního činidla v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Mezi příklady bází patří hydridy kovů, jako je například hydrid sodný, hydrid draselný a podobné; alkoxidy alkalických kovů, jako je například methoxid sodný, ethoxid sodný, *terc*-butoxid draselný a podobné; soli alkalických kovů, jako je například hydroxid draselný, hydroxid sodný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný a podobné; aminy, jako je například pyridin, triethylamin, N,N-dimethylanilin, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecen a podobné.

Množství báze, které se používá, je s výhodou asi 1 až asi 5 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce VII.

Mezi příklady sulfonačního činidla patří N-fenyltrifluormethansulfonimid, bezvodá kyselina trifluoromethansulfonová a podobné.

Množství sulfonylačního činidla, které se používá, je s výhodou asi 1 až asi 5 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce VII.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovlivňuje nepříznivě reakci, patří aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Reakční teplota je obvykle od asi -50 °C do asi 150 °C, s výhodou asi -10 °C až asi 20 °C.

Reakční doba je obvykle od asi 0,5 do asi 20 hodin.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce XI může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

(Stupeň 10)

Tato reakce se provádí podle konvenčního způsobu v přítomnosti báze a kovového katalyzátoru v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci, v atmosféře inertního plynu.

Mezi příklady bází patří hydridy kovů, jako je například hydrid sodný, hydrid draselný a podobné; alkoxidy alkalických kovů, jako je například methoxid sodný, ethoxid sodný, *terc*-butoxid draselný a podobné; soli alkalických kovů, jako je na-

příklad hydroxid draselný, hydroxid sodný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan sodný, uhličitan draselný a podobné; aminy, jako je například pyridin, triethylamin, N,N-dimethylanilin, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecen a podobné. Z nich jsou výhodné soli alkalických kovů, jako je například hydrogenuhličitan sodný, uhličitan sodný, uhličitan draselný a podobné.

Množství báze, které se používá, je s výhodou asi 1 až asi 5 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce XI.

Mezi příklady kovových katalyzátorů patří paladiový komplex, jako je například tetrakis(trifenylfosfin)paladium, a podobné.

Množství použitého kovového katalyzátoru je s výhodou asi 0,01 až asi 0,5 molárního ekvivalentu na sloučeninu obecného vzorce XI.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovlivňuje nepříznivě reakci, patří aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; voda; alkoholy, jako je například methanol, ethanol, isopropanol a podobné; ketony, jako je například aceton, 2-butanon a podobné; amidy, jako je například N,N-dimethylformamid a podobné; sulfoxidy, jako je například dimethylsulfoxid a podobné; a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Mezi příklady inertního plynu patří argon, dusík a podobné.

Reakční teplota je obvykle od asi -10 °C do asi 150 °C, s výhodou asi 0 °C až asi 100 °C.

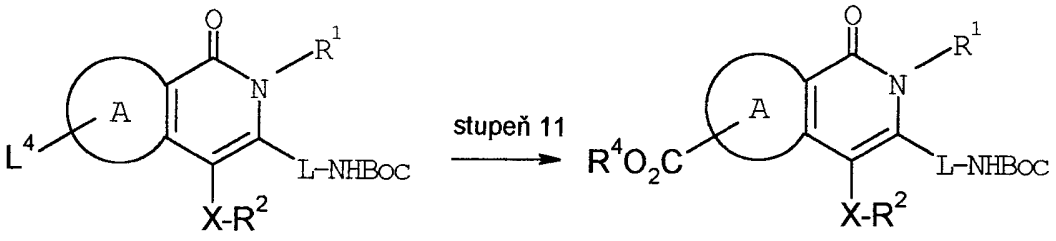
Reakční doba je obvykle od asi 0,5 do asi 20 hodin.

Sloučenina získaná ve stupni 10 ze hydrolyzuje podle způsobu známého *per se*. Získá se tak sloučenina obecného vzorce II-b.

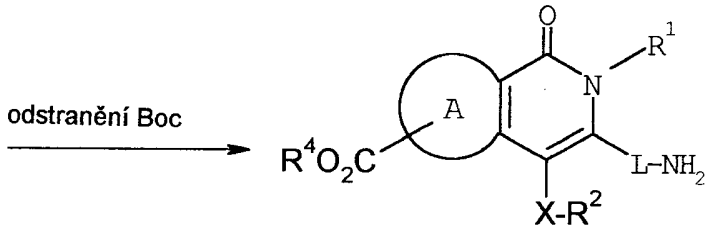
Sloučenina obecného vzorce II-b může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

Sloučenina obecného vzorce I-aa, v němž kruh A má skupinu obecného vzorce -CO-OR^4 (R^4 znamená jak shora uvedeno) jako substituent, se může vyrobit také podle následujícího způsobu E.

[Způsob E]



(XII) (XII-a)



(I-aa)

v nichž L^4 znamená odcházející skupinu, Boc znamená *terc*-butoxykarbonylovou skupinu a další symboly znamenají jak shora uvedeno.

Příklady odcházející skupiny L^4 jsou ty, které jsou shora uvedeny u L^1.

(Stupeň 11)

Tato reakce se provádí v přítomnosti oxidu uhelnatého, kovového katalyzátoru, reakčního činidla a alkoholu v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Katalyzátor kovu znamená například paladiový katalyzátor (např. octan paladnatý a podobný).

Množství kovového katalyzátoru, které se používá, je s výhodou asi 0,01 až asi 1 molární ekvivalent na sloučeninu obecného vzorce XII.

Reakčním činidlem je například organická fosforečná sloučenina (např. 1,3--bis(difenylfosfin)propan a podobná) a báze (např. aminy, jako je například pyridin, triethylamin, N,N-dimethylanilin atd., a podobné), a podobně.

Množství reakčního činidla, které se používá, je s výhodou asi 1 až asi 5 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce XII.

Jako alkohol se obvykle používá nadbytek ethanolu nebo methanolu.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovlivňuje nepříznivě reakci, patří aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; amidy, jako je například N,N--dimethylformamid a podobné; sulfoxidy, jako je například dimethylsulfoxid a podobné; a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Reakční teplota je obvykle od asi 0 °C do asi 150 °C, s výhodou asi 50 °C až asi 100 °C.

Reakční doba je obvykle od asi 0,5 do asi 20 hodin.

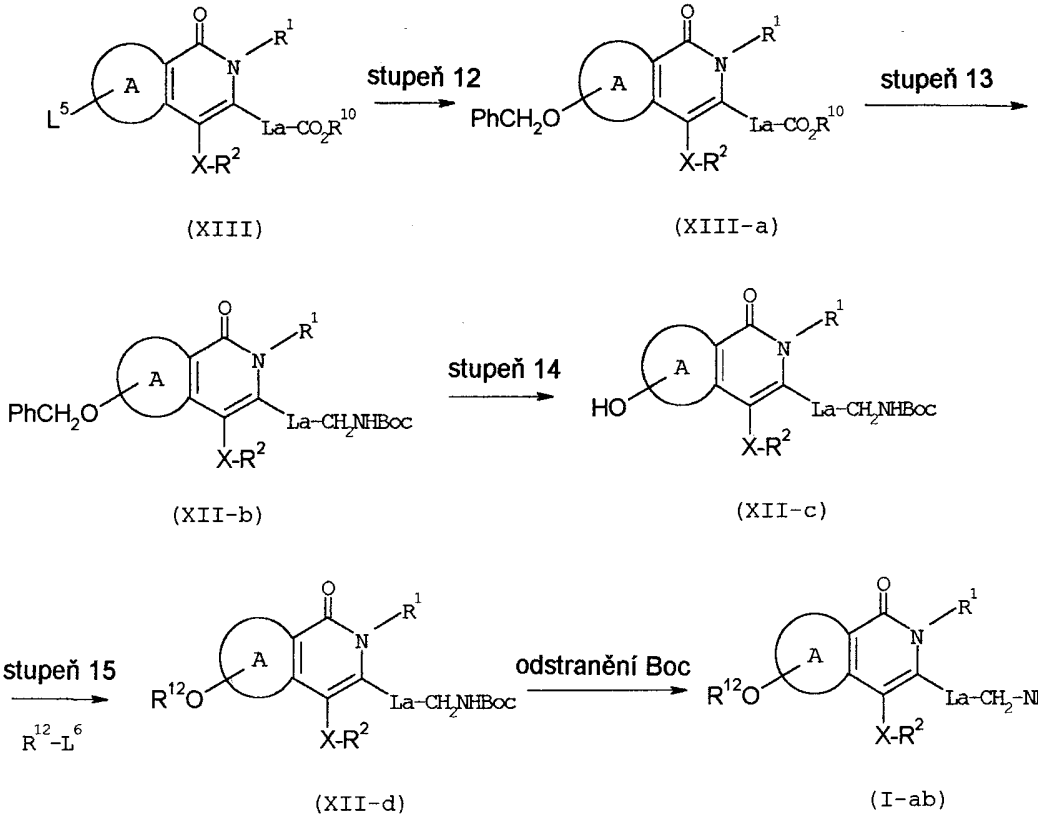
Ze sloučeniny obecného vzorce XII-a, získané ve stupni 11, se skupina Boc odstraní způsobem známým *per se*. Získá se tak sloučenina obecného vzorce I-aa.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce I-aa může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

Sloučenina obecného vzorce XII, použitá jako výchozí materiál ve způsobu E, se může vyrábět podle například shora uvedeného způsobu A nebo podle podobného způsobu.

Sloučenina obecného vzorce I-ab, v němž kruh A nese jako substituent popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinu, se může výbět také podle následujícího způsobu F.

[Způsob F]



v nichž L^5 a L^6 znamenají odcházející skupinu, R^{12} znamená případě substituovanou uhlovodíkovou skupinu a další symboly znamenají jak shora uvedeno.

Příklady odcházející skupiny L^5 a L^6 jsou ty, které jsou shora uvedeny jako L^1.

Mezi příklady "popřípadě substituované uhlovodíkové skupiny" R^{12} patří každá popřípadě substituovaná "alkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku", "alkenylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku", "alkynylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkenylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku", "arylová skupina se 6 až 14 atomy uhlíku" a "aralkylová skupina se 7 až 13 atomy uhlíku", které jsou uvedeny u "popřípadě substituované hydroxylové skupiny" jako substituenty v kruhu A.

(Stupeň 12)

Tato reakce se provádí použitím benzylakoholu v přítomnosti báze v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Mezi příklady bází patří soli alkalických kovů, jako je například hydroxid draselný, hydroxid sodný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný a podobné; aminy, jako je například pyridin, triethylamin, N,N-dimethylanilin, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecen a podobné; hydridy kovů, jako je například hydrid draselný, hydrid sodný a podobné; alkoxidy alkalických kovů, jako je například methoxid sodný, ethoxid sodný, *terc*-butoxid draselný a podobné; a podobně.

Množství báze, které se používá, je s výhodou asi 1 až asi 5 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce XIII.

Množství benzylakoholu, které se používá, je s výhodou asi 1 až asi 3 molární ekvivalenty na sloučeninu obecného vzorce XIII.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovliňuje nepříznivě reakci, patří aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; amidy, jako je například N,N-dimethylformamid a podobné; sulfoxidy, jako je například dimethylsulfoxid a podobné; a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Reakční teplota je obvykle od asi 0 °C do asi 150 °C, s výhodou asi 50 °C až asi 100 °C.

Reakční doba je obvykle od asi 0,5 do asi 20 hodin.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce XIII-a může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

(Stupeň 13)

Tato reakce se provádí zavedením Boc skupiny podle způsobů známých *per se* po reakci stejným způsobem, jako je shora uvedeno ve stupních 1 až 3.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce XII-b může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

(Stupeň 14)

Tato reakce se provádí podle *per se* známé hydrogenace pod atmosférou vodíku nebo v přítomnosti zdroje vodíku, jako je například kyselina mravenčí a podobný zdroj, a kovového katalyzátoru v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Mezi příklady kovových katalyzátorů patří katalyzátory typu přechodných kovů, jako je například paladium na uhlí, černé paladium, oxid platičitý, Raneyův nikl, Wilkinsonův katalyzátor atd., a podobné.

Množství kovového katalyzátoru, které se používá, je s výhodou asi 0,01 až asi 10 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce XII-b.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovliňuje nepříznivě reakci, patří nižší organické kyseliny, jako je například kyselina octová a podobné; ethery, jako je na-

příklad tetrahydrofuran, dioxan, diethylether a podobné; amidy, jako je například N,N--dimethylformamid a podobné; alkoholy, jako je například methanol, ethanol, isopropanol a podobné; a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Reakční teplota je obvykle od asi 0 °C do asi 150 °C, s výhodou asi 0 °C až asi 100 °C.

Reakční doba je obvykle od asi 0,5 do asi 20 hodin.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce XII-c může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

(Stupeň 15)

Tento stupeň se provádí reakcí stejným způsobem jako ve shora uvedeném stupni 8.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce XII-d může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

Sloučenina obecného vzorce I-ab se může vyrábět odstraněním Boc skupiny ze sloučeniny obecného vzorce XII-d podle způsobu známého *per se*.

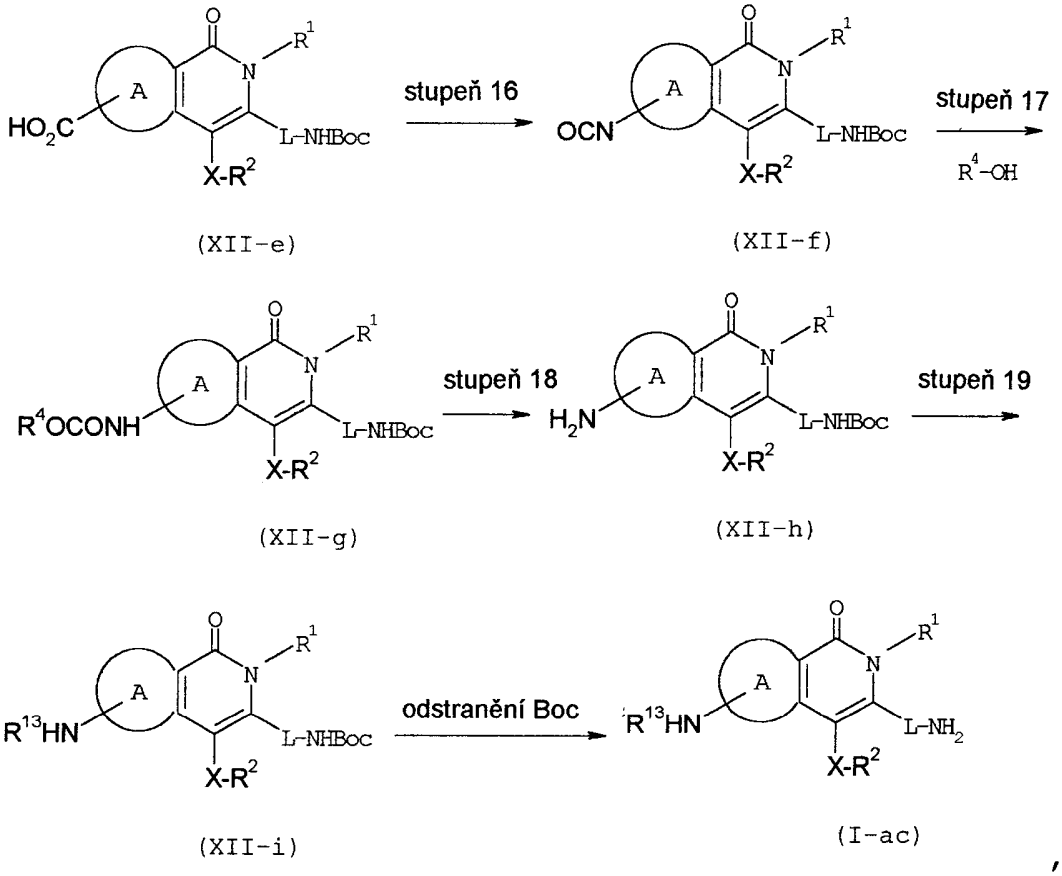
Sloučenina obecného vzorce I-ab může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníže-

ného tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

Sloučenina obecného vzorce XIII použitá jako výchozí materiál ve způsobu F se může vyrábět podle například shora uvedeného způsobu A nebo podobným způsobem.

Sloučenina obecného vzorce I-ac, v němž kruh A má jako substituent případě substituovanou aminovou skupina, se může vyrábět také podle následujícího způsobu G.

[Způsob G]



v nichž R^{13} znamená uhlovodíkovou skupinu nebo acylovou skupinu a další symboly znamenají jak shora uvedeno.

Mezi příklady "uhlovodíkové skupiny" R^{13} patří "alkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku", "alkenylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku", "cykloalkenylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku" a "arylová skupina se 6 až 14 atomy uhlíku" uvedené u "popřípadě substituované aminové skupiny" jako substituent v kruhu A. Příklady acylové skupiny R^{13} jsou ty, které jsou shora uvedeny jako substituent v kruhu A.

(Stupeň 16)

V tomto stupni se sloučenina obecného vzorce XII-e a difenylfosforylazid nechají zreagovat v přítomnosti báze v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci. Získá se tak acylazidová sloučenina, která se podrobí Curtiovu přesmyku za vzniku derivátu isokyanové kyseliny obecného vzorce XII-f.

Množství difenylfosforylazidu, které se používá, je 1 až 10 molárních ekvivalentů, s výhodou 1,5 až 3 molární ekvivalenty, na sloučeninu obecného vzorce XII-e.

Mezi příklady bází patří aminy, jako je například triethylamin, 4-dimethylaminopyridin, triethylenediamin, tetramethylethylenediamin a podobné.

Množství báze, které se používá, je s výhodou asi 1 až asi 5 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce XII-e.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovliňuje nepříznivě reakci, patří ethery, jako je například diethylether, tetrahydrofuran, dioxan a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například dichlormethan, dichlorethan, chloroform a podobné; dimethylformamid a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Reakční teplota je -20 °C až 50 °C, s výhodou 0 °C až 20 °C.

Reakční doba je od 0,5 do 5 hodin, s výhodou od 1 do 2 hodin.

Curtiův přesmyk se provádí podle způsobu známého *per se* v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovliňuje nepříznivě reakci, patří uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen a podobné; ethery, jako je například diethylether, tetrahydrofuran, dioxan a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například dichlormethan, dichlorethan, chloroform a podobné; amidy, jako je například dimethylformamid a podobné; a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Reakční teplota je obvykle od 50 °C do 200 °C, s výhodou 80 °C do 150°C.

Reakční doba je obvykle od 0,5 to 12 hodin, s výhodou od 1 do 3 hodin.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce XII-f může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

(Stupeň 17)

Tato reakce se provádí v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Množství sloučeniny obecného vzorce R^4-OH (v němž symboly znamenají jak shora uvedeno), které se používá, je s výhodou asi 1 až asi 5 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce XII-f.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovliňuje nepříznivě reakci, patří aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; amidy, jako je například N,N--dimethylformamid a podobné; sulfoxidy, jako je například dimethylsulfoxid a podobné; a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Reakční teplota je obvykle od asi 0 °C do asi 150 °C, s výhodou asi 50 °C až asi 100 °C.

Reakční doba je obvykle od asi 0,5 do asi 20 hodin.

Tato reakce se může provádět v přítomnosti katalytického množství N,N-dimethylaminopyridinu a podobně.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce XII-g může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

Použitím sloučeniny obecného vzorce $HNR^{4a}R^{5a}$ (v němž symboly znamenají jak shora uvedeno) se místo sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce R^4-OH (v němž symboly znamenají jak shora uvedeno) může vyrobit sloučenina obecného vzorce XII-g, v němž je substituent obecného vzorce R^4OCONH- nahražen skupinou $R^{4a}R^{5a}NCONH$-.

(Stupeň 18)

Tato reakce se provádí odstraněním chránění (např. katalytickou redukcí, zpracováním s piperidinem a podobně) obvykle používaným v chemii peptidů a podobně.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce XII-h může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

(Stupeň 19)

Tato reakce se provádí podle konvenčního způsobu použitím alkylačního činidla, acylačního činidla a podobně v přítomnosti kondenzačního činidla nebo báze v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Příkladem alkylačního jsou alkylhalogenidy, alkylsulfonáty a podobná činidla.

Množství použitého alkylačního činidla, je s výhodou asi 1 až asi 5 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce XII-h.

Příkladem acylačního činidla je karboxylová kyselina, sulfonová kyselina, kyselina fosforečná, kyselina uhličitá nebo jejich reaktivní deriváty (např. halogenid kyseliny, anhydrid kyseliny, směsný anhydrid kyseliny, aktivní ester a podobné), isokyanid, isothiokyanid a podobné.

Množství acylačního činidla, které se používá, je s výhodou asi 1 až asi 5 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce XII-h.

Příkladem kondenzačního činidla je dicyklohexylkarbodiimid, diethyl-kyanfosfát, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid a podobná činidla.

Množství kondenzačního činidla, které se používá, je s výhodou asi 1 až asi 5 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce XII-h.

Mezi příklady bází patří soli alkalických kovů, jako je například hydroxid draselný, hydroxid sodný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný a podobné; aminy, jako je například pyridin, triethylamin, N,N-dimethylanilin, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecen a podobné; kovové hydridy, jako je například hydrid draselný, hydrid sodný a podobné; alkoxidy alkalických kovů, jako je například methoxid sodný, ethoxid sodný, *terc*-butoxid draselný a podobné; a podobně.

Množství báze, které se používá, je s výhodou asi 1 až asi 5 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce XII-h.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovliňuje nepříznivě reakci, patří aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether a podobné; ketony, jako je například aceton, 2-butanon a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; amidy, jako je například N,N-dimethylformamid a podobné; sulfoxidy, jako je například dimethylsulfoxid a podobné; a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Reakční teplota je obvykle od asi -50 °C do asi 150 °C, s výhodou asi -10 °C až asi 100 °C.

Reakční doba je obvykle od asi 0,5 do asi 20 hodin.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce XII-i může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění,

zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

Odstraněním Boc skupiny z takto získané sloučeniny obecného vzorce XII-i podle způsobu známého *per se* se může vyrobit sloučenina obecného vzorce I-ac.

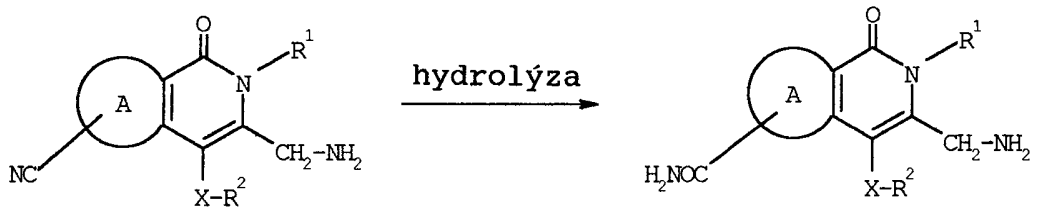
Sloučenina obecného vzorce I-ac může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

Dále se pak odstraněním Boc skupiny ze shora uvedené sloučeniny obecného vzorce XII-g a sloučeniny obecného vzorce XII-h podle způsobu známého *per se* může vyrobit sloučenina obecného vzorce I-ac, v němž substituent $R^{13}HN$- je popřípadě substituován skupinou R^4OCONH- nebo aminovou skupinou.

Sloučenina obecného vzorce XII-e, použitá jako výchozí materiál ve způsobu G, se může vyrábět podle například shora uvedeného způsobu A, způsobu E nebo analogickými způsoby.

Sloučenina obecného vzorce I-ae, která znamená sloučeninu obecného vzorce I, v němž kruh A má jako substituent karbamoylovou skupinu a L znamená methylenovou skupinu, se může také vyrábět například podle následujícího způsobu H.

[Způsob H]



(I – ad) (I – ae)

v nichž symboly znamenají jak shora uvedeno.

Hydrolýza se může obecně probvádět v přítomnosti kyseliny nebo báze.

Mezi příklady kyseliny patří minerální kyseliny (např. kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a podobné kyseliny), karboxylové kyseliny (např. kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová a podobné), a podobně. Z nich jsou výhodné kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a podobné.

Mezi příklady bází patří soli alkalických kovů, jako je například hydroxid lithný, hydroxid draselný, hydroxid sodný, uhličitan draselný, uhličitan sodný, hydrogenuhličitan draselný, hydrogenuhličitan sodný a podobné; soli kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid vápenatý, hydroxid barnatý a podobné; aminy, jako je například trimethylamin, triethylamin, ethyldiisopropylamin, N-methylmorfolin a podobné; a podobně. Z nich jsou výhodnými hydroxid draselný, hydroxid sodný a podobné.

Množství kyseliny nebo báze, které se používá, je například 0,01 až 100 molárních ekvivalentů, s výhodou 0,1 až 50 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce I-ad.

Hydrolýza se obvykle provádí v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci. Mezi příklady takového rozpouštědla patří alkoholy, jako je například methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, butanol, isobutanol, *terc*-butanol a podobné; aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen a podobné; alifatické uhlovodíky, jako je například hexan, heptan a podobné; ethery, jako je například diethylether, diisopropylether, *terc*-butylmethylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a podobné; amidy, jako je například dimethylformamid, dimethylacetamid a podobné; sulfoxidy, jako je například dimethylsulfoxid a podobné; voda a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

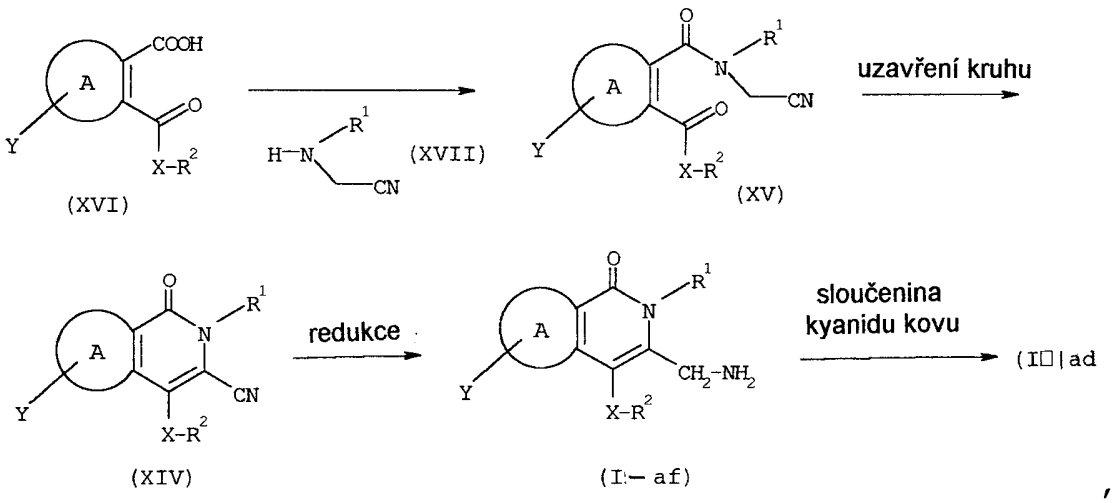
Reakční teplota je obvykle od 0 °C do 150 °C, s výhodou 10 °C až 100 °C.

Reakční doba je obvykle od 0,1 do asi 100 hodin, s výhodou od 0,1 do 10 hodin.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce I-ae může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

Sloučenina obecného vzorce I-ad, použitá jako výchozí materiál ve způsobu H, se může vyrábět podle například následujícího způsobu I.

[Způsob I]



v nichž symboly znamenají jak shora uvedeno.

Podle tohoto způsobu se sloučenina obecného vzorce XVI a sloučenina obecného vzorce XVII nechají zreagovat. Získá se tak sloučenina obecného vzorce XV.

Tato reakce se provádí podle známého způsobu amidační reakce. Tento způsob může znamenat například způsob zahrnující přímou kondenzaci sloučeniny obecného vzorce XVI a sloučeniny obecného vzorce XVII použitím kondenzačního činidla, způsob zahrnující zreagování reaktivního derivátu sloučeniny obecného vzorce XVI a sloučeniny obecného vzorce XVII, a podobné způsoby.

Mezi příklady kondenzačního činidlo patří karbodiimidová kondenzační reakční činidla, jako je například dicyklohexylkarbodiimid, diisopropylkarbodiimid, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid a jeho hydrochlorid a podobná činidla; kondenzační reakční činidla odvozená od kyseliny fosforečné, jako je například diethyl-kyanfosfát, difenylfosforyl-azid a podobná; karbonyldiimidazol, 2-chlor-1,3-dimethylimidazolium-tetrafluoroborát a podobná.

Mezi příklady rozpouštědla, které se může použít pro reakci používající kondenzační činidlo, patří například amidy, jako je například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon a podobné; sulfoxidy, jako je například dimethylsulfoxid a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether, dimethoxyethan a podobné; estery, jako je například methylacetát, ethylacetát a podobné; nitrily, jako je například acetonitril, propionitril a podobné; voda a podobná rozpouštědla. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Množství sloučeniny obecného vzorce XVII, které se používá, je obvykle 1 až 10 molárních ekvivalentů, s výhodou 1 až 3 molární ekvivalenty, na sloučeninu obecného vzorce XVI.

Množství kondenzačního činidlo, které se používá, je obvykle 0,1 až 10 molárních ekvivalentů, s výhodou 0,3 až 3 molární ekvivalenty, na sloučeninu obecného vzorce XVI.

Jestliže se jako kondenzační činidlo používá karbodiimid, reakce se může provést použitím vhodného kondenzačního promotoru (např. 1-hydroxy-7-azabenzotriazolu, 1-hydroxybenzotriazolu, N-hydroxysukcinimidu, N-hydroxyftalimidu a podobných), podle potřeby. Jestliže se jako kondenzační činidlo používá fosforečné kondenzační reakční činidlo, účinnost reakce se může zvýšit použitím organické aminové báze, jako je například triethylamin, a podobných.

Množství shora uvedeného kondenzačního promotoru a organické aminové báze, které se používá, je obvykle 0,1 až 10 molárních ekvivalentů, s výhodou 0,3 až 3 molární ekvivalenty, na sloučeninu obecného vzorce XVI.

Reakční teplota je obvykle od -30 °C do 120 °C, s výhodou -10 °C až 100 °C.

Reakční doba je obvykle od 0,5 do 60 hodin.

Reaktivní derivát sloučeniny obecného vzorce XVI může znamenat například anhydrid kyseliny, halogenid kyseliny (chlorid kyseliny, bromid kyseliny), imidazolid, směsný anhydrid kyseliny (např. anhydrid s methyluhličitanem, ethyluhličitanem nebo isobutyluhličitanem a podobné) a podobně.

Jestliže se používá například anhydrid kyseliny nebo halogenid kyseliny, reakce se obvykle provádí v přítomnosti báze v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Mezi příklady bází patří aminy, jako je například triethylamin, pyridin, N-methylmorfolin, N,N-dimethylanilin, 4-dimethylaminopyridin a podobné; soli alkalických kovů, jako je například hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan sodný, uhličitan draselný a podobné, a podobně.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovlivňuje reakci, patří amidy, jako je například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon a podobné;

sulfoxidy, jako je například dimethylsulfoxid a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether, dimethoxyethan a podobné; estery, jako je například methylacetát, ethylacetát a podobné; nitrily, jako je například acetonitril, propionitril a podobné; voda a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Jestliže se shora uvedené amidy používají jako rozpouštědlo, které neovlivňuje nepříznivě reakci, reakce se může provádět v nepřítomnosti báze.

Množství sloučeniny obecného vzorce XVII, které se používá, je obvykle 1 až 10 molárních ekvivalentů, s výhodou 1 to 5 molárních ekvivalentů, na sloučeninu obecného vzorce XVI.

Množství báze, které se používá, je obvykle 1 až 10 molárních ekvivalentů, s výhodou 1 až 5 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce XVI.

Reakční teplota je obvykle od -30 °C do 100 °C, s výhodou -10 °C až 100 °C.

Reakční doba je obvykle od 0,5 do 30 hodin.

Jestliže se používá směsný anhydrid kyseliny, sloučenina obecného vzorce XVI a chloruhličitan (např. methylchloruhličitan, ethylchloruhličitan, isobutylchloruhličitan a podobné) se nechají zreagovat v přítomnosti báze a takto získaná sloučenina se nechá zreagovat se sloučeninou obecného vzorce XVII.

Mezi příklady bází patří aminy, jako je například triethylamin, anilin, N-methylmorfolin, N,N-dimethylanilin, 4-dimethylaminopyridin a podobné; soli alkalických kovů, jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid lithný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan sodný, uhličitan draselný a podobné; a podobně.

Množství sloučeniny obecného vzorce XVII, které se používá, je obvykle 1 až 10 molárních ekvivalentů, s výhodou 1 až 5 molárních ekvivalentů, na sloučeninu obecného vzorce XVI.

Množství báze, které se používá, je obvykle 1 až 10 molárních ekvivalentů, s výhodou 1 až 3 molární ekvivalenty na sloučeninu obecného vzorce XVI.

Reakční teplota je obvykle od -30 °C do 120 °C, s výhodou -10 °C až 100 °C.

Reakční doba je obvykle od 0,5 do 20 hodin.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce XV může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně. Je také možné podrobit reakční směs obsahující sloučeninu obecného vzorce XV další reakci bez isolace sloučeniny obecného vzorce XV.

Sloučenina obecného vzorce XIV se vyrobí tak, že se sloučenina obecného vzorce XV podrobí reakci, při které se uzavírá kruh.

Tato reakce, při které se uzavírá kruh, se obvykle provádí v přítomnosti báze v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Mezi příklady bází patří aminy, jako je například triethylamin, pyridin, N-methylmorfolin, N,N-dimethylanilin, 4-dimethylaminopyridin, 1,5-diazabicyklo[4,3,0]-5-nonen (DBN), 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (DBU) a podobné; soli alkalických kovů, jako je například hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan sodný, uhličitan draselný a podobné; a podobně.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovlivňuje nepříznivě reakci, patří amidy, jako je například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon a

podobné; sulfoxidy, jako je například dimethylsulfoxid a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether, dimethoxyethan a podobné; estery, jako je například methylacetát, ethylacetát a podobné; nitrily, jako je například acetonitril, propionitril a podobné; voda a podobně. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Množství báze, které se používá, je obvykle 0,01 až 10 molárních ekvivalentů, s výhodou 0,1 až 3 molární ekvivalenty, na sloučeninu obecného vzorce XV.

Reakční teplota je obvykle od -30 °C do 120 °C, s výhodou -10°C až 100°C.

Reakční doba je obvykle od 0,5 do 40 hodin.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce XIV může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně. Je také možné podrobit reakční směs obsahující sloučeninu obecného vzorce XIV další reakci bez isolace sloučeniny obecného vzorce XIV.

Sloučenina obecného vzorce I-af se vyrábí zredukováním sloučeniny obecného vzorce XIV.

Tato redukce se provádí konvenčním způsobem v přítomnosti redukčního činidla v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Mezi příklady redukčního činidla patří sloučenina hydridu kovu, jako je například bis(2-methoxyethoxy)aluminum-hydrid sodný, diisobutylaluminum-hydrid a podobné hydridy; komplexní sloučenina hydridu kovu, jako je například tetrahydrido-

boritan sodný, kyanhydridoboritan sodný, tetrahydridohlinitan lithný, hydridohlinitan sodný a podobné; a podobně.

Množství používaného redukčního činidla je s výhodou obvykle 0,1 až 20 molárních ekvivalentů na sloučeninu obecného vzorce XIV.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovliňuje nepříznivě reakci, patří alkoholy, jako je například methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, butanol, isobutanol, *tert*-butanol a podobné; aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen a podobné; alifatické uhlovodíky, jako je například hexan, heptan a podobné; ethery, jako je například diethylether, diisopropylether, *tert*-butylmethylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a podobné; estery, jako je například methylacetát, ethylacetát, butylacetát, *tert*-butylacetát a podobné; amidy, jako je například dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon a podobné. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Reakční teplota je obvykle od -70 °C do 150 °C, s výhodou -20 °C až 100°C.

Reakční doba je obvykle od 0,1 do 100 hodin, s výhodou od 0,1 do 40 hodin.

Redukční reakce se může provádět také v přítomnosti kovového katalyzátoru, jako je například paladium na uhlí, paladiová čerň, chlorid paladnatý, oxid platičitý, platinová čerň, směs platiny a paladia, Raneyův nikl, Raneyův kobalt a podobné, a zdroje vodíku v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Množství kovového katalyzátoru, které se používá, je obvykle 0,001 až 1000 molárních ekvivalentů, s výhodou 0,01 až 100 molárních ekvivalentů, na sloučeninu obecného vzorce XIV.

Mezi příklady zdroje vodíku patří plynný vodík, kyselina mravenčí, aminová sůl kyseliny mravenčí, fosfinát, hydrazin a podobné.

Pro redukci se používá takové rozpouštědlo, které neovliňuje nepříznivě reakci při použití shora uvedeného redukčního činidla.

Reakční doba a reakční teplota jsou stejné jako doba a teplota pro redukci při použita í shora uvedeného redukčního činidla.

Tato reakce se může provádět v přítomnosti amoniaku (např. vodného amoniaku, amoniaku v ethanolu a podobně) podle potřeby. Zreagováním v přítomnosti amoniaku se potlačí vedlejší reakce a sloučenina obecného vzorce I-af se může vyrábět ve vysokém výtěžku.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce I-af může být isolována a vyčištěna takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně. Je také možné podrobit reakční směs obsahující sloučeninu obecného vzorce I-af další reakci bez isolace sloučeniny obecného vzorce I-af.

Sloučenina obecného vzorce I-ad se vyrábí zreagováním sloučeniny obecného vzorce I-af a kyanidu kovu.

Mezi příklady kyanidu kovu patří kyanid draselný, kyanid sodný, kyanid zinečnatý a podobné.

Tato reakce se obvykle provádí v takovém rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci.

Mezi příklady rozpouštědla, které neovlivňuje nepříznivě tuto reakci, patří amidy, jako je například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon a podobné; sulfoxidy, jako je například dimethylsulfoxid a podobné; halogenované uhlovodíky, jako je například chloroform, dichlormethan a podobné; aroma-

tické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen a podobné; ethery, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether, dimethoxyethan a podobné; estery, jako je například methylacetát, ethylacetát a podobné; nitrily, jako je například acetonitril, propionitril a podobné; voda a podobné. Po smíchání ve vhodném poměru se mohou použít dvě nebo více těchto rozpouštědel.

Při této reakci se může, jestliže je to nutné, použít katalyzátor. Mezi příklady katalyzátoru patří sloučeniny přechodných kovů, jako je například rhodium, paladium na uhlí, tetrakis(trifenylfosfin)paladium , tetrakis(tri-(2-toryl)fosfin)paladium, tetrakis(tri--(2-furyl)fosfin)paladium, bis(acetylaceton)nikl, dichlorbis(trifenylfosfin)nikl, bis(1,5--cyklooktadien)nikl, bis(1,10-fenantrolin)nikl, Raneyův nikl, Raneyův kobalt a podobné.

Množství kyanidu kovu, které se používá, je obvykle 1 až 100 molárních ekvivalentů, s výhodou 1 až 10 molárních ekvivalentů, na sloučeninu obecného vzorce I-af.

Množství katalyzátoru, které se používá, je obvykle 0,00001 až 10 molárních ekvivalentů, s výhodou 0,001 až 1 molární ekvivalent, na sloučeninu obecného vzorce I-af.

Reakční teplota je obvykle od -10 °C do 250 °C, s výhodou 0 °C až 150 °C.

Reakční doba je obvykle od 0,1 do 100 hodin, s výhodou 0,1 až 40 hodin.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce I-ad se může isolovat a vyčistit takovými známými způsoby dělení a čištění, jako je například zahuštění, zahuštění za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, přenos fází, chromatografie a podobně.

Sloučenina obecného vzorce XVI, která se používá jako výchozí materiál ve způsobu I, se může vyrábět podle způsobu známého *per se*.

V každé ze shora uvedených reakcí, jestliže výchozí sloučenina má aminový, karboxylový, hydroxylový nebo karbonylový substituent, se mohou zavést do těchto skupin chránící skupiny obvykle známé v chemii peptidů a podobné. Odstraněním chránící skupiny podle potřeby po reakci se může získat příslušná sloučenina.

Mezi chránící skupiny aminové skupiny patří například formylová skupina, C_{1-6} alkyl-karbonylová skupina (např. acetylová, propionylová a podobná skupina), C_{1-6} alkoxy-karbonylová (např. methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, *tert*-butoxykarbonylová a podobná skupina), benzoylová skupina, C_{7-13} aralkyl-karbonylová skupina (např. benzylkarbonylová a podobná skupina), C_{7-13} aralkyloxy-karbonylová skupina (např. benzyloxykarbonylová, 9-fluorenylmethoxykarbonylová a podobná skupina), tritylová skupina, ftaloylová skupina, N,N-dimethylaminomethylenová skupina, silylová skupina (např. trimethylsilylová, triethylsilylová, dimethylfenylsilylová, *tert*-butyldimethylsilylová, *tert*-butyldiethylsilylová a podobná skupina), C_{2-6} alkenylová skupina (např. 1-allylová a podobná skupina) a podobné. Tyto skupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 3 atomy halogenu (např. atomem fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně), C_{1-6} alkoxyskupina (např. methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina a podobná skupina) nebo nitroskupina a podobná skupina.

Chránící skupinou karboxylové skupiny je například C_{1-6} alkylová skupina (např. methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, *tert*-butylová a podobná skupina), C_{7-13} aralkylová skupina (např. benzylová a podobná skupina), fenylová skupina, tritylová skupina, silylová skupina (např. trimethylsilylová, triethylsilylová, dimethylfenylsilylová, *tert*-butyldimethylsilylová, *tert*-butyldiethylsilylová a podobná skupina), C_{2-6} alkenylová skupina (např. 1-allylová a podobná skupina) a podobné skupiny. Tyto skupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 3 atomy halogenu (např. atomem fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně), C_{1-6} alkoxyskupinou (např. methoxysku-

pinou, ethoxyskupinou, propoxyskupinou a podobnou skupinou) nebo nitroskupinou a podobnými.

Mezi chránící skupiny hydroxylové skupiny patří například C_{1-6} alkylová skupina (např. methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, *tert*-butylová a podobná skupina), fenylová skupina, tritylová skupina, C_{7-13} aralkylová skupina (např. benzylová a podobná skupina), formylová skupina, C_{1-6} alkyl-karbonylová skupina (např. acetylová, propionylová a podobná skupina), benzoylová skupina, C_{7-13} aralkyl--karbonylová skupina (např. benzylkarbonylová a podobná skupina), 2-tetrahydropyranylová skupina, 2-tetrahydrofuranylová skupina, silylová skupina (např. trimethylsilylová, triethylsilylová, dimethylfenylsilylová, *tert*-butyldimethylsilylová, *tert*-butyldiethylsilylová a podobná skupina), C_{2-6} alkenylová skupina (např. 1-allylová a podobná skupina) a podobné. Tyto skupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 3 atomy halogenu (např. atomem fluoru, chloru, bromu, jodu a podobně), C_{1-6} alkylovou skupinou (např. methylovou, ethylovou, propylovou a podobnou skupinou), C_{1-6} alkoxyskupinou (např. methoxyskupinou, ethoxyskupinou, propoxyskupinou a podobnou skupinou) nebo nitroskupinou a podobnou skupinou.

Chránící skupina karbonylové skupiny znamená například cyklický acetál (např. 1,3-dioxan a podobně), necyklický acetál (např. di-C_{1-6} alkylacetál a podobně) a podobně.

Zavedení a odstranění těchto chránících skupin se může provádět způsobem známým *per se*, například podle způsobu popsaného v *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980), a podobně. Například se používá způsob využívající kyseliny, báze, UF světla, hydrazinu, fenylhydrazinu, N-methyldithiokarbamátu sodného, tetrabutylamonium-fluoridu, octanu paladnatého, trialkylsilylhalogenidu (např. trimethylsilyljodidu, trimethylsilylbromidu a podobných) a podobně, redukce a podobně.

Jestliže může výchozí sloučenina tvořit sůl v každé ze shora uvedených reakcí, může se používat sloučenina ve formě soli. Tato sůl znamená například sůl sloučeniny obecného vzorce I, jejíž příklady jsou shora uvedeny.

Jestliže sloučenina obecného vzorce I obsahuje optický isomer, stereoisomer, polohový isomer nebo rotační isomer, tyto isomery jsou rovněž zahrnuty pod sloučeninou obecného vzorce I a mohou se získávat jako jediný produkt podle způsobu syntézy a způsobu dělení známých *per se*. Například jestliže sloučenina obecného vzorce I obsahuje optický isomer, optický isomer získaný rozštěpením této sloučeniny je rovněž zahrnut pod pojmem sloučenina obecného vzorce I.

Tento optický isomer se může vyrábět způsobem známým *per se*. Aby byl specifický, používá se opticky aktivní syntetický meziprodukt nebo se konečný racemický produkt podrobí optickému štěpení podle konvenčního způsobu, takže se získá optický isomer.

Tento způsob optického štěpení může znamenat způsob známý *per se*, jako je například frakční rekrystalizace, způsob používající chirální kolonu, způsob používající diastereomer a podobný způsob.

1) Způsob frakční rekrystalizace

Vytvoří se sůl racemátu a opticky aktivní sloučeniny [např. (+)-mandlové kyseliny, (-)-mandlové kyseliny, (+)-vinné kyseliny, (-)-vinné kyseliny, (+)-1-fenethylaminu, (-)-1-fenethylaminu, cinchoninu, (-)-cinchonidinu nebo brucinu a podobných], přičemž tato sůl se rozdělí způsobem frakční rekrystalizace a, jestliže je to žádoucí, podrobí se neutralizaci, takže se získá volný optický isomer.

2) Způsob na chirální koloně

Racemát nebo jeho sůl se nanese na kolonu pro dělení optických isomerů (chirální kolona). Dojde tak k rozdělení. Například v případě kapalinové chromatografie se směs optických isomerů nanese na chirální kolonu, jako je ENANTIO-OVM (vyráběná Tosoh Corporation) nebo řady CHIRAL vyráběné Daicel Chemical Industries, Ltd.) a podobnou, a eluuje se vodou, různými pufry (např. fosforečnanovým pufrem), organickými rozpouštědly (např. ethanolem, methanolem, isopropanolem, acetonitrilem, trifluoroctovou kyselinou, diethylaminem a podobným) samotnými nebo směsí těchto rozpouštědel. Oddělí se tak optický isomer. V případě plynové chromatografie se používá například chirální kolona, jako je CP-Chirasil-DeX CB (vyráběna GL Sciences Inc.) a podobné, které umožní rozdělení.

3) Diastereomerní způsob

Směs racemátu se připraví na diastereomerní směs chemickou reakcí s opticky aktivním reakčním činidlem, které se připraví ve formě homogenní látky typickými způsoby dělení (např. frakční rekrystalizací, chromatografií nebo podobně) a podobně, a podrobí se chemické reakci, jako je hydrolýza a podobné, takže se oddělí opticky aktivní část reakčního činidla, čímž se získá optický isomer. Například jestliže sloučenina obecného vzorce I má v molekule hydroxylovou skupinu nebo primární nebo sekundární aminovou skupinu, tato sloučenina a opticky aktivní organická kyselina (např. MTPA [α-methoxy-α-(trifluormethyl)fenyloctová kyselina], (-)-menthoxyoctová kyselina a podobná kyselina) a podobné se podrobí kondenzační reakci. Získá se tak diastereomer esteru nebo amidu. Jestliže sloučenina obecného vzorce I má karboxylovou skupinu, tato sloučenina a opticky aktivní aminové nebo alkoholové reakční činidlo se podrobí kondenzační reakci za vzniku diastereomeru amidu nebo esteru. Tento oddělený diastereomer se převede na optický isomer původní sloučeniny zpracováním kyselou hydrolýzou nebo bázickou hydrolýzou.

Sloučenina obecného vzorce I a její sůl mohou existovat ve formě krystalů.

Krystal sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli (zde dále někdy označovaný jako krystal podle předloženého vynálezu) se může vyrábět krystalizací sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli způsobem krystalizace známým *per se*.

Mezi příklady krystalizace patří krystalizace z roztoku, krystalizace z páry, krystalizace z roztaveného stavu a podobné krystalizace.

"Způsob krystalizace z roztoku" je typicky způsob, který zahrnuje posunutí stavu nenasycenosti do stavu hyper-nasycenosti změnou faktorů, které souvisejí s rozpustností sloučenin (složení rozpouštědla, pH, teplota, iontová síla, oxidačně-redukční stav a podobné) nebo množstvím rozpouštědla. Specificky lze uvést například zahuštění, ochlazení, reakci (difuze, elektrolýzu), hydrotermální růst, použití kondenzačního činidla a podobné. Mezi příklady rozpouštědla, které se používá, patří aromatické uhlovodíky (např. benzen, toluen, xylen a podobné), halogenované uhlovodíky (např. dichlormethan, chloroform a podobné), nasycené uhlovodíky (např. hexan, heptan, cyklohexan a podobné), ethery (např. diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan a podobné), nitrily (např. acetonitril a podobné), ketony (např. aceton a podobné), sulfoxidy (např. dimethylsulfoxid a podobné), amidy kyselin (např. N,N-dimethylformamid a podobné), estery (např. ethylacetát a podobné), alkoholy (např. methanol, ethanol, isopropylalkohol a podobné), voda a podobné. Tato rozpouštědla se používají samotná nebo v kombinaci dvou nebo více rozpouštědel ve vhodném poměru (např. 1:1 až 1:100 (objemový poměr)).

"Způsob krystalizace z par" znamená například způsob odpařování (způsob v zatavené zkumavce, způsob s proudem plynu), způsob reakce v plynné fázi, způsob chemického přenosu a podobné.

"Způsob krystalizace z roztavené formy" znamená například normální způsob vymražení (Czockralskiho způsob, způsob s teplotním gradientem, Bridgmanův způsob), způsob zónového tavení (způsob s vyrovnanou zónou nebo s plovoucí zónou), způsob speciálního růstu (způsob VLS, způsob epitaxie kapalné fáze) a podobné.

Mezi výhodné příklady krystalizace patří způsob zahmující rozpuštění sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli ve vhodném rozpouštědle (např. alkoholu, jako je například methanol, ethanol atd., a podobných) při teplotě 20 až 120 °C a ochlazení výsledného roztoku na teplotu ne vyšší než je teplota rozpouštění (např. 0 až 50 °C, s výhodou 0 až 20 °C) a podobně.

Takto získané krystaly podle předloženého vynálezu mohou být isolovány například filtrací a podobně.

V předloženém popisu teplota tání znamená teplotu tání změřenou použitím například mikroaparatury pro měření teploty tání (Yanako, MP-500D) nebo DSC (diferenční skanovací kalorimetrie) (SEIKO, EXSTAR6000) a podobných.

V předloženém popisu se maximum získané práškovou rentgenovou difrakcí týká maxima změřeného například přístrojem RINT2100 (Rigaku Industrial Corporation) a podobných použitím Cu-Kα1 paprsků (napětí trubice:40 KV; proud v trubici: 50 mA) jako zdroje paprsků.

Obecně se teploty tání a maxima získaná práškovou rentgenovou difrakcí mění v závislosti na měřícím zařízení, podmínkách měření a podobně. Krystal v předloženém spisu může vykazovat různé teploty tání nebo maxima práškové rentgenové difrakce popsaná v předloženém spisu, pokud jsou v obvyklém rozmezí chyb.

Krystal podle předloženého vynálezu má lepší fyzikálně-chemické vlastnosti (např. teplotu tání, rozpustnost, stabilitu a podobné) a biologické vlastnosti (např. farmakokinetiky (absorpci, distribuci, metabolismus, exkreci), účinnost exprese a podobné), a je mimořádně užitečný jako farmaceutické činidlo.

Předložený vynález je podrobněji vysvětlen pomocí následujících příkladů, referenčních příkladů, experimentálních příkladů a formulačních příkladů. Tyto příkla-

dy neomezují předložený vynález a předložený vynález může být modifikován v rozmezí, které se neodchyluje od rozsahu tohoto vynálezu.

Zkratky v příkladech a referenčních příkladech mají následující významy:

s: singlet,

d: dublet,

t: triplet,

q: kvartet,

dd: dublet dubletu,

dt: dublet tripletu,

m: multiplet,

bs: široký singlet,

tt: triplet tripletu,

J: interakční konstanta a

teplota místnosti: 0 až 30 °C

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Hydrochlorid 3-(aminomethyl)-4-butoxy-6-ethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinonu

1) Roztok anhydridu kyseliny 4-fluorftalové (8,31 g, 50 mmolů) a ethylesteru 2-(neopentylamino)octové kyseliny (10,40 g, 60 mmolů) v tetrahydrofuranu (50 ml) se míchá za teploty místnosti 1 hodinu. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt solným roztokem, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v N,N-dimethylformamidu (50 ml). K tomuto roztoku byl přidán uhličitan draselný (6,91 g, 50 mmolů) a ethyljodid (4,8 ml, 60 mmolů). Tato směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v ethanolu (50 ml). Přidá se 20% ethoxid sodný jako ethanolický roztok (34,04 g, 100 mmolů). Tato směs se míchá za teploty místnosti 1 hodinu. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové (150 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu a složka eluovaná jako první byla zahuštěna. Získá se tak ethylester 7-fluor-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinkarboxylové kyseliny (5,12 g, 31,9 %) jako krystaly. Teplota tání: 92 až 93 °C. Pro $C_{17}H_{20}NO_4F$ vypočteno: 63,54 % C, 6,27 % H, 4,36 % N; nalezeno: 63,56 % C, 6,19 % H, 4,16 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ : 0,85 (9 H, s), 1,47 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 4,48 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 4,54 (2 H, bs), 7,42 až 7,52 (1 H, m), 8,10 (1 H, dd, J = 2,7 a 9,2 Hz), 8,17 (1 H, dd, J = 5,5 a 9,2 Hz), 10,19 (1 H, s).

Později eluovaná složka byla zahuštěna. Získá se tak ethylester 6-fluor-4--hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (3,85 g, 24,0 %) jako krystaly. Teplota tání: 115 až 115,5 °C. Pro $C_{17}H_{20}NO_4F$ vypočteno:

63,54 % C, 6,27 % H, 4,36 % N; nalezeno: 63,54 % C, 6,19 % H, 4,11 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,85 (9 H, s), 1,47 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,49 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,54 (2 H, bs), 7,32 až 7,42 (1 H, m), 7,72 (1 H, dd, J = 2,9 a 9,2 Hz), 8,47 (1 H, dd, J = 5,5 a 9,2 Hz), 10,70 (1 H, s).

2) K roztoku ethylesteru 6-fluor-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (3,21 g, 10 mmolů), 1-butanolu (1,4 ml, 15 mmolů) a tributylfosfinu (5,0 ml, 20 mmolů) v tetrahydrofuranu (30 ml) se přidá 1,1'-azodikarbonylpiperidin (5,05 g, 20 mmolů). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 4-butoxy-6-fluor-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (3,55 g, 94,2 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,44 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,48 až 1,59 (2 H, m), 1,73 až 1,89 (2 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,07 (2 H, bs), 4,44 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 7,21 až 7,31 (1 H, m), 7,38 (1 H, dd, J = 2,5 a 9,1 Hz), 8,45 (1 H, dd, J = 5,6 a 8,8 Hz).

3) K roztoku ethylesteru 4-butoxy-6-fluor-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (3,40 g, 9 mmolů) v tetrahydrofuranu (20 ml) a ethanolu (20 ml) se přidá hydroxid sodný (1,08 g, 27 mmolů). Získaná směs byla vařena pod zpětným chladičem za zahřívání po dobu 12 hodin. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml). K tomuto roztoku se přidá oxalylchlorid (0,9 ml, 10,8 mmolu) a N,N-dimethylformamid (2 kapky). Tato směs se míchá za teploty místnosti 1 hodinu. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (20 ml). Získaný roztok se přikape k suspenzi tetrahydridoboritanu sodného (1,13 g, 30 mmolů) v 1,2-dimethoxyethanu (20 ml) při 0 °C. Získaná směs se míchá při 0 °C 1 hodinu. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým

a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu a složka eluovaná jako první byla zahuštěna. Získá se tak 4-butoxy-6-fluor-3-hydroxymethylester-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (1,72 g, 57,1 %) jako krystaly. Teplota tání: 143 až 143,5 °C. Pro $C_{19}H_{26}NO_3F$ vypočteno: 68,04 % C, 7,81 % H, 4,18 % N; nalezeno: 67,85 % C, 7,72 % H, 4,20 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,50 až 1,68 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 2,46 (1 H, bs), 3,88 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,17 (2 H, bs), 4,87 (2 H, bs), 7,08 až 7,18 (1 H, m), 7,24 až 7,30 (1 H, m), 8,28 až 8,37 (1 H, m).

Později eluovaná složka byla zahuštěna. Získá se tak 4-butoxy-6-ethoxy--3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (0,51 g, 15,7 %) jako krystaly. Teplota tání: 92,5 až 93,0 °C. Pro $C_{21}H_{31}NO_4$ vypočteno: 69,78 % C, 8,64 % H, 3,87 % N; nalezeno: 69,84 % C, 8,65 % H, 3,68 % N. 1H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (9 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,54 až 1,66 (2 H, m), 1,79 až 1,89 (2 H, m), 2,77 (1 H, bs), 3,89 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,13 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,18 (2 H, bs), 4,85 (2 H, bs), 6,93 až 6,98 (2 H, m), 8,17 až 8,22 (1 H, m).

4) K roztoku 4-butoxy-6-ethoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinonu (0,43 g, 1,2 mmolu) v tetrahydrofuranu (10 ml) a toluenu (10 ml) se přidá thionylchlorid (0,18 ml, 2,4 mmolu). Získaná směs byla vařena pod zpětným chladičem za zahřívání po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak 4-butoxy-6-ethoxy-3-chlormethyl-2-neopentyl-1(2H)--isochinolinon (0,41 g, 91,1 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,55 až 1,70 (2 H, m), 1,81 až 1,91 (2 H, m), 3,95 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,10 (2 H, bs), 4,15 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,87 (2 H, bs), 7,05 až 7,30 (2 H, m), 8,34 (1 H, d, J = 9,4 Hz).

5) Roztok 4-butoxy-6-ethoxy-3-chlormethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinonu (0,38 g, 1 mmol) a ftalimidu draselného (0,28 g, 1,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml)

se míchá 6 hodin za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak 2-{(4-butoxy-6-ethoxy-2-neopentyl-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (0,48 g, 98,0 %) jako amorfní látka. Pro $C_{29}H_{34}N_2O_5$ vypočteno: 71,00 % C, 6,99 % H, 5,71 % N; nalezeno: 71,41 % C, 7,15 % H, 5,64 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,50 až 1,61 (2 H, m), 1,81 až 1,94 (2 H, m), 3,99 (2 H, bs), 4,02 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,15 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 5,07 (2 H, s), 7,02 až 7,10 (2 H, m), 7,69 až 7,80 (1 H, m), 8,31 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

6) K roztoku 2-{(4-butoxy-6-ethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (0,43 g, 1,2 mmolu) v ethanolu (20 ml) se přidá monohydrát hydrazinu (0,13 ml, 2,7 mmolu). Získaná směs byla vařena pod zpětným chladičem za zahřívání po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml). Ke zbytku byl přidán di-*terc*-butyldikarbonát (0,31 g, 1,4 mmolu). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[(4-butoxy-6-ethoxy-2-neopentyl-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,36 g, 87,8 %) jako krystaly. Teplota tání: 138 až 139 °C. Pro $C_{26}H_{40}N_2O_5$ vypočteno: 67,80 % C, 8,75 % H, 6,08 % N; nalezeno: 67,76 % C, 8,91 % H, 5,87 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,49 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,52 až 1,64 (2 H, m), 1,79 až 1,91 (2 H, m), 3,96 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,10 (2 H, bs), 4,15 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,55 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,67 (1 H, bs), 7,02 až 7,08 (2 H, m), 8,29 až 8,34 (1 H, m).

7) K roztoku *terc*-butyl[(4-butoxy-6-ethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,28 g, 0,6 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N chlorovodíku v ethylacetátu (5 ml). Získaný roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-butoxy-6-ethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,23 g, 95,8 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 195,5 až 201 °C. Pro $C_{21}H_{33}N_2O_3Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 62,83 % C, 8,41 % H, 6,98 % N; nalezeno: 62,79 % C, 8,52 % H, 6,72 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,51 až 1,63 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,09 (2 H, bs), 4,20 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,22 (2 H, s), 7,07 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,18 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,8 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,56 (3 H, bs).

Příklad 2

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-fluor-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) K roztoku ethylesteru 7-fluor-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (5,12 g, 31,9 %) (z příkladu 1(1), 3,21 g, 10 mmolů), 1-butanolu (1,4 ml, 15 mmolů) a tributylfosfinu (5,0 ml, 20 mmolů) v tetrahydrofuranu (30 ml) se přidá 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin (5,05 g, 20 mmolů). Získaná směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 4-butoxy--7-fluor-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (3,55 g, 94,2 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,44 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,51 až 1,63 (2 H, m), 1,73 až 1,87 (2 H, m), 3,95 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2 H, bs), 4,43 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 7,40 až 7,50 (1 H, m), 7,79 (1 H, dd, J = 5,2 a 8,8 Hz), 8,09 (1 H, dd, J = 2,8 a 9,4 Hz).

2) K roztoku 4-butoxy-7-fluor-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (3,40 g, 9 mmolů) v tetrahydrofuranu (20 ml) a ethanolu (20 ml) se přidá

hydroxid sodný (1,08 g, 27 mmolů). Získaná směs byla vařena pod zpětným chladičem za zahřívání po dobu 3 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a po okyselení 1N kyselinou chlorovodíkovou byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak 4-butoxy-7-fluor-2-neopentyl-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (3,04 g, 96,8 %) jako krystaly. Teplota tání: 184 až 185 °C. Pro $C_{19}H_{24}NO_4F$ vypočteno: 65,31 % C, 6,92 % H, 4,01 % N; nalezeno: 65,49 % C, 7,11 % H, 3,77 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,5 Hz), 1,45 až 1,64 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 4,03 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,30 (2 H, bs), 5,67 (1 H, bs), 7,42 až 7,52 (1 H, m), 7,80 (1 H, dd, J = 5,2 a 8,8 Hz), 8,09 (1 H, dd, J = 2,6 a 9,2 Hz).

3) 4-Butoxy-7-fluor-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (2,97 g, 8,5 mmolu) se rozpustí v tetrahydrofuranu (30 ml). K této směsi se přidá oxalylchlorid (0,9 ml, 10,2 mmolu) a N,N-dimethylformamid (2 kapky). Výsledná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (20 ml). Získaný roztok se přikape k tetrahydridoboritanu sodnému (1,13 g, 30 mmolů) v dimethoxyethanu (20 ml) při 0 °C. Získaná směs se míchá při 0 °C 1 hodinu. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuran-diisopropylether. Získá se tak 4-butoxy-7-fluor-3-hydroxymethylester-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (2,52 g, 88,4 %) jako krystaly. Teplota tání: 149 až 150 °C. Pro $C_{19}H_{26}NO_3F$ vypočteno: 68,04 % C, 7,81 % H, 4,18 % N; nalezeno: 67,80 % C, 8,00 % H, 4,19 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,50 až 1,69 (2 H, m), 1,71 až 1,94 (2 H, m), 2,93 (1 H, bs), 3,91 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,21 (2 H, bs), 4,87 (2 H, bs), 7,27 až 7,36 (1 H, m), 7,65 (1 H, dd, J = 5,0 a 8,8 Hz), 7,86 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,2 Hz).

4) K roztoku 4-butoxy-7-fluor-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinonu (2,35 g, 7 mmolů) v tetrahydrofuranu (10 ml) a toluenu (10 ml) se přidá thionylchlorid (1,0 ml, 14 mmolů). Získaná směs byla vařena pod zpětným chladičem za zahřívání po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak 4-butoxy-7-fluor-3-chlormethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (2,04 g, 82,6 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,51 až 1,69 (2 H, m), 1,81 až 1,91 (2 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,20 (2 H, bs), 4,88 (2 H, bs), 7,38 až 7,48 (1 H, m), 7,75 (1 H, dd, J = 5,0 a 8,8 Hz), 8,09 (1 H, dd, J = 2,6 a 9,0 Hz).

5) Roztok 4-butoxy-7-fluor-3-chlormethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinonu (1,95 g, 5,5 mmolu) a ftalimidu draselného (1,54 g, 8,3 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se míchá za teploty místnosti 6 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetát-diisopropylether. Získá se tak 2-{(4-butoxy-7-fluor--2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (2,46 g, 96,5 %) jako krystaly. Teplota tání: 155 až 156 °C. Pro $C_{27}H_{29}N_2O_4F$ vypočteno: 69,81 % C, 6,29 % H, 6,03 % N; nalezeno: 69,84 % C, 6,17 % H, 5,88 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,01 (9 H, s), 1,45 až 1,62 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 4,02 (2 H, t, J = 6,7 Hz), 4,13 (2 H, bs), 5,07 (2 H, bs), 7,36 až 7,45 (1 H, m), 7,69 až 7,83 (5 H, m), 8,05 (1 H, dd, J = 2,6 a 9,4 Hz).

6) K suspenzi 2-{(4-butoxy-7-fluor-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (2,32 g, 5 mmolů) v ethanolu (20 ml) se přidá monohydrát hydrazinu (0,73 ml, 15 mmolů). Získaná směs byla vařena pod zpětným chladičem za zahřívání po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým

a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml). K tomuto roztoku se přidá di-*terc*-butyl-dikarbonát (1,64 g, 7,5 mmolu). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[(4-butoxy-7-fluor-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (1,93 g, 88,9 %) jako krystaly. Teplota tání: 149 až 150 °C. Pro $C_{24}H_{35}N_2O_4F$ vypočteno: 66,34 % C, 8,12 % H, 6,45 % N; nalezeno: 66,33 % C, 8,14 % H, 6,33 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,52 až 1,67 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 3,86 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,13 (2 H, bs), 4,57 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,68 (1 H, bs), 7,36 až 7,45 (1 H, m), 7,70 (1 H, dd, J = 5,1 a 8,7 Hz), 8,05 (1 H, dd, J = 2,7 a 9,3 Hz).

7) K roztoku *terc*-butyl-[(4-butoxy-7-fluor-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (1,74 g, 4 mmoly) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N chlorovodíku v ethylacetátu (5 ml). Získaný roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly se překrystalují ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-butoxy-7-fluor-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (1,42 g, 95,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 198 až 199 °C. Pro $C_{19}H_{28}N_2O_2ClF.1/2\ H_2O$ vypočteno: 60,07 % C, 7,69 % H, 7,37 % N; nalezeno: 60,33 % C, 7,57 % H, 7,42 % N. ^{1}H-NMR spektrum(DMSO-d_6) δ: 0,91 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 až 1,64 (2 H, m), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,12 (2 H, bs), 4,25 (2 H, bs), 7,70 až 7,80 (1 H, m), 7,87 (1 H, dd, J = 5,4 a 9,0 Hz), 7,95 (1 H, dd, J = 2,5 a 9,5 Hz), 8,60 (3 H, bs).

Příklad 3

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-fluor-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) K roztoku 4-butoxy-6-fluor-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinonu (z příkladu 1(3), 1,68 g, 5 mmolů) v tetrahydrofuranu (10 ml) a toluenu (10 ml) se přidá thionylchlorid (0,73 ml, 10 mmolů). Výsledná směs byla vařena pod zpětným chladičem za zahřívání po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak 4-butoxy-6-fluor-3-chlormethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (1,62 g, 92,0 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,51 až 1,69 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,17 (2 H, bs), 4,87 (2 H, bs), 7,12 až 7,30 (1 H, m), 7,35 (1 H, dd, J = 2,6 a 9,6 Hz), 8,09 (1 H, dd, J = 5,8 a 9,0 Hz).

2) Roztok 4-butoxy-6-fluor-3-chlormethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinonu (1,59 g, 4,5 mmolu) a ftalimidu draselného (1,26 g, 6,8 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se míchá za teploty místnosti 6 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-{(4-butoxy-6-fluor-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-
-1,3(2H)-dion (1,81 g, 86,6 %) jako krystaly. Teplota tání: 162 až 164 °C. Pro $C_{27}H_{29}N_2O_4F$ vypočteno: 69,81 % C, 6,29 % H, 6,03 % N; nalezeno: 69,47 % C, 6,10 % H, 6,02 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 až 1,62 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 4,01 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,04 (2 H, bs), 5,07 (2 H, bs), 7,13 až 7,23 (1 H, m), 7,34 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,8 Hz), 7,70 až 7,86 (4 H, m), 8,42 (1 H, dd, J = 5,6 a 8,8 Hz).

3) K suspenzi 2-{(4-butoxy-6-fluor-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (1,71 g, 3,7 mmolu) v ethanolu (20 ml) se přidá monohydrát hydrazinu (0,54 ml, 11,1 mmolu). Výsledná směs byla vařena pod zpětným chladičem za zahřívání po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml). K výslednému roztoku se přidá di-*terc*-butyl-dikarbonát (1,22 g, 5,6 mmolu). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Výsledné krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak *terc*-butyl-[(4--butoxy-6-fluor-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (1,35 g, 83,9 %) jako krystaly. Teplota tání: 168 až 169 °C. Pro $C_{24}H_{35}N_2O_4F$ vypočteno: 66,34 % C, 8,12 % H, 6,45 % N; nalezeno: 66,18 % C, 8,26 % H, 6,34 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,52 až 1,67 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 3,85 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2 H, bs), 4,56 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,68 (1 H, bs), 7,14 až 7,24 (1 H, m), 7,30 (1 H, dd, J = 2,6 a 10,0 Hz), 8,42 (1 H, dd, J = 5,4 a 8,8 Hz).

4) K roztoku *terc*-butyl-[(4-butoxy-6-fluor-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (1,22 g, 2,8 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N chlorovodíku v ethylacetátu (5 ml). Získaný roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly se překrystalují ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-butoxy-6-fluor-2-neopentyl-1(2H)-isochinolin jako hydrochlorid (1,01 g, 98,1 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 195,5 až 201 °C. Pro $C_{19}H_{28}N_2O_2ClF.1/4\ H_2O$ vypočteno: 62,83 % C, 8,41 % H, 6,98 % N; nalezeno: 62,79 % C, 8,52 % H, 6,72 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,51 až 1,63 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,09

(2 H, bs), 4,20 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,22 (2 H, s), 7,07 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,18 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,8 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,56 (3 H, bs).

Příklad 4

3-(Aminomethyl)-6-chlor-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) K roztoku anhydridu kyseliny 4-chlorftalové (9,13 g, 50 mmolů) v tetrahydrofuranu (50 ml) se přidá 28% roztok methoxidu sodného v methanolu (11,6 ml, 60 mmolů). Směs se míchá za teploty místnosti 30 minut. Reakční směs byla nalita do vody a po okyselení směsi 1N kyselinou chlorovodíkovou se extrahuje ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (100 ml). Přidá se k němu oxalylchlorid (5,2 ml, 60 mmolů) a N,N-dimethylformamid (3 kapky). Tato směs se míchá za teploty místnosti po dobu 30 minut. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v N,N-dimethylacetamidu (100 ml). K tkato získanému roztoku se přidá hydrochlorid ethylesteru 2-methylaminoethanové kyseliny (sarkosin) (9,22 g, 60 mmolů). Získaná směs se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v ethanolu (100 ml). K tomuto roztoku se přidá 20% ethanolický roztok ethoxidu sodného (27,2 g, 80 mmolů). Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Výsledná reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové (100 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu a složka eluovaná jako první byla zahuštěna. Získá se tak ethylester 7-chlor-4-hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (2,24 g, 20,9 %) jako krystaly. Teplota tání: 109 až 110 °C. Pro $C_{13}H_{12}NO_4Cl$ vypočteno: 55,43 % C, 4,29 % H, 4,97 % N; nalezeno: 55,54 % C, 4,22 % H, 5,12 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,46 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 3,68 (3 H, s), 4,50 (2 H, q, J = 7,0 Hz),

7,70 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,09 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,43 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 11,25 (1 H, s).

Později eluovaná složka byla zahuštěna. Získá se tak ethylester 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (2,82 g, 26,4 %) jako krystaly. Teplota tání: 110 až 111 °C. Pro $C_{13}H_{12}NO_4Cl$ vypočteno: 55,43 % C, 4,29 % H, 4,97 % N; nalezeno: 55,49 % C, 4,30 % H, 5,11 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,46 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 3,68 (3 H, s), 4,50 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 7,63 (1 H, dd, J = 1,9 a 8,7 Hz), 8,17 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 11,16 (1 H, s).

2) Suspenze ethylesteru 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (1,41 g, 5 mmolů), methyljodidu (0,47 ml, 7,5 mmolu) a uhličitanu draselného (1,04 g, 7,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 4 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 6-chlor-4-methoxy--2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (1,11 g, 75,5 %) jako krystaly. Teplota tání: 122 až 123 °C. Pro $C_{14}H_{14}NO_4Cl$ vypočteno: 56,86 % C, 4,77 % H, 4,74 % N; nalezeno: 56,85 % C, 4,76 % H, 4,57 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,45 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,52 (3 H, s), 3,89 (3 H, s), 4,49 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,51 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,8 Hz), 7,74 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

3) K roztoku ethylesteru 6-chlor-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (1,03 g, 3,5 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) a ethanolu (10 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (5 ml). Získaná směs byla 3 hodiny zahřívána za míchání pod zpětným chladičem při 50 °C. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diethyletherem. Získá se tak 6-chlor-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (0,72 g, 77,4 %) jako krystaly. Teplota tání: 216 až 217 °C. Pro $C_{12}H_{10}NO_4Cl$ vypočteno: 53,85 % C, 3,77 % H, 5,23 % N;

nalezeno: 53,78 % C, 3,74 % H, 5,03 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,58 (3 H, s), 3,91 (3 H, s), 4,78 (1 H, bs), 7,49 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,75 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,36 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

4) 6-Chlor-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (0,67 g, 2,5 mmolu) byla rozpuštěna v tetrahydrofuranu (10 ml). K tomuto roztoku byl přidán oxalylchlorid (0,26 ml, 3 mmoly) a N,N-dimethylformamid (2 kapky). Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (10 ml). Získaný roztok se přikape k suspenzi tetrahydridoboritanu sodného (0,33 g, 8,8 mmolu) v 1,2-dimethoxyethanu (20 ml) při 0 °C. Získaná směs se míchá při 0 °C 1 hodinu. Reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropylétherem. Získá se tak 6-chlor-3-hydroxymethyl-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (0,42 g, 66,7 %) jako krystaly. Teplota tání: 195 až 196 °C. Pro $C_{12}H_{12}NO_3Cl$ vypočteno: 56,81 % C, 4,77 % H, 5,52 % N; nalezeno: 56,69 % C, 4,88 % H, 5,44 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 2,70 (1 H, bs), 3,71 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 4,82 (2 H, s), 7,40 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,61 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,26 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

5) K roztoku 6-chlor-3-hydroxymethyl-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isochinolinonu (0,76 g, 3 mmoly) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přidá thionylchlorid (0,26 ml, 3,6 mmolu). Získaná směs byla vařena pod zpětným chladičem za zahřívání po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak 6-chlor-3-chlormethyl-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (0,73 g, 90,1 %) jako krystaly. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,73 (3 H, s), 3,93 (3 H, s), 4,80 (2 H, s), 7,49 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,74 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

6) Roztok 6-chlor-3-chlormethyl-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isochinolinonu (0,81 g, 3 mmoly) a ftalimidu draselného (0,83 g, 4,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se míchá za teploty místnosti 4 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak 2-{(6-chlor-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (0,59 g, 51,8 %) jako krystaly. Teplota tání: 248 až 249 °C. Pro $C_{20}H_{15}N_2O_4Cl$ vypočteno: 62,75 % C, 3,95 % H, 7,32 % N; nalezeno: 62,73 % C, 3,94 % H, 7,32 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,61 (3 H, s), 3,96 (3 H, s), 5,07 (2 H, s), 7,45 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,73 až 7,88 (5 H, m), 8,36 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

7) K roztoku 2-{(6-chlor-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (0,38 g, 1 mmol) v ethanolu (10 ml) a tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá monohydrát hydrazinu (0,14 ml, 3 mmoly). Získaná směs byla vařena pod zpětným chladičem za zahřívání po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (2 ml) a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diethyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-6-chlor-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,08 g, 28,6 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 236 až 237 °C. Pro $C_{12}H_{14}N_2O_2Cl_2$ vypočteno: 49,84 % C, 4,88 % H, 9,69 % N; nalezeno: 49,67 % C, 4,71 % H, 9,48 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,61 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 4,24 (2 H, s), 7,66 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,81 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,75 (3 H, bs).

Příklad 5

3-(Aminomethyl)-7-chlor-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 7-chlor-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (2))

Teplota tání: 114 až 115 °C. Pro $C_{14}H_{14}NO_4Cl$ vypočteno: 56,86 % C, 4,77 % H, 4,74 % N; nalezeno: 56,77 % C, 4,74 % H, 4,64 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,45 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 3,53 (3 H, s), 3,89 (3 H, s), 4,49 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 7,67 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,74 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 2,0 Hz).

2) 7-Chlor-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 163 až 164 °C. Pro $C_{12}H_{10}NO_4Cl$ vypočteno: 53,85 % C, 3,77 % H, 5,23 % N; nalezeno: 53,78 % C, 3,74 % H, 5,03 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,60 (3 H, s), 3,91 (3 H, s), 7,66 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,8 Hz), 7,76 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,40 (1 H, d, J = 2,2 Hz).

3) 7-Chlor-3-hydroxymethyl-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 151 až 152 °C. Pro $C_{12}H_{12}NO_3Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 55,83 % C, 4,88 % H, 5,43 % N; nalezeno: 55,88 % C, 4,84 % H, 5,55 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 2,57 (1 H, bs), 3,73 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 4,83 (2 H, s), 7,59 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,66 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 2,0 Hz).

4) 7-Chlor-3-chlormethyl-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5)).

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,74 (3 H, s), 3,93 (3 H, s), 4,81 (2 H, s), 7,66 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,6 Hz), 7,66 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 2,2 Hz).

5) 2-{(7-Chlor-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 262 až 263 °C. Pro $C_{20}H_{15}N_2O_4Cl$ vypočteno: 62,75 % C, 3,95 % H, 7,32 % N; nalezeno: 62,41 % C, 3,91 % H, 7,20 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,56 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 5,02 (2 H, s), 7,81 až 7,86 (6 H, m), 8,18 (1 H, s).

6) 3-(Aminomethyl)-7-chlor-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (7))

Teplota tání: 225 až 226 °C. Pro $C_{12}H_{14}N_2O_2Cl_2$ vypočteno: 49,84 % C, 4,88 % H, 9,69 % N; nalezeno: 49,82 % C, 4,88 % H, 10,12 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,62 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 4,23 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 7,83 až 7,88 (2 H, m), 8,22 (1 H, d, J = 0,8 Hz), 8,72 (3 H, bs).

Příklad 6

3-(Aminomethyl)-6-chlor-4-isopropoxy-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6-chlor-4-isopropoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (2))

Teplota tání: 66 až 67 °C. Pro $C_{16}H_{18}NO_4Cl$ vypočteno: 59,35 % C, 5,60 % H, 4,33 % N; nalezeno: 59,22 % C, 5,56 % H, 4,33 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:

1,32 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 1,45 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,52 (3 H, s), 4,28 až 4,40 (1 H, m), 4,47 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,50 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,75 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,37 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) 6-Chlor-4-isopropoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 229 až 230 °C. Pro $C_{14}H_{14}NO_4Cl$ vypočteno: 56,86 % C, 4,77 % H, 4,74 % N; nalezeno: 56,86 % C, 4,79 % H, 4,48 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,34 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 3,60 (3 H, s), 4,34 až 4,46 (1 H, m), 7,48 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,4 Hz), 7,77 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,36 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

3) 6-Chlor-3-hydroxymethyl-4-isopropoxy-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 146 až 147 °C. Pro $C_{14}H_{16}NO_3Cl$ vypočteno: 59,68 % C, 5,72 % H, 4,97 % N; nalezeno: 59,43 % C, 5,70 % H, 5,06 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,35 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 2,34 (1 H, bs), 3,74 (3 H, s), 4,12 až 4,24 (1 H, m), 4,83 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 7,41 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

4) 2-{(6-Chlor-4-isopropoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 175 až 176 °C. Pro $C_{22}H_{19}N_2O_4Cl.1/2\ H_2O$ vypočteno: 62,93 % C, 4,80 % H, 6,67 % N; nalezeno: 62,78 % C, 4,65 % H, 6,41 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,41 (6 H, d, J = 5,8 Hz), 3,60 (3 H, s), 4,27 až 4,39 (1 H, m), 5,08 (2 H, s), 7,43 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,68 až 7,90 (5 H, m), 8,34 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

5) 3-(Aminomethyl)-6-chlor-4-isopropoxy-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (7))

Teplota tání: 218 až 220 °C. Pro $C_{14}H_{18}N_2O_2Cl_2.1/2\ H_2O$ vypočteno: 52,27 % C, 5,80 % H, 8,71 % N; nalezeno: 52,37 % C, 5,84 % H, 8,70 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 1,34 (6 H, d, J = 5,8 Hz), 3,61 (3 H, s), 4,21 až 4,30 (3 H, m), 7,65 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,6 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,73 (3 H, bs).

Příklad 7

Hydrochlorid 3-(aminomethyl)-4-butoxy-6-chlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinonu

1) Ethylester 4-butoxy-6-chlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,51 až 1,63 (2 H, m), 1,73 až 1,87 (2 H, m), 3,52 (3 H, s), 3,97 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,48 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,50 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,71 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) 4-Butoxy-6-chlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 160 až 161 °C. Pro $C_{15}H_{16}NO_4Cl$ vypočteno: 58,16 % C, 5,21 % H, 4,52 % N; nalezeno: 58,34 % C, 5,42 % H, 4,58 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,39 až 1,57 (2 H, m), 1,67 až 1,80 (2 H, m), 3,43 (3 H, s), 3,95 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 7,65 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,73 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,26 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

3) 4-Butoxy-6-chlor-3-hydroxymethyl-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 110 až 111 °C. Pro $C_{15}H_{18}NO_3Cl$ vypočteno: 60,91 % C, 6,18 % H, 4,74 % N; nalezeno: 61,06 % C, 6,09 % H, 4,92 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,03 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,50 až 1,65 (2 H, m), 1,76 až 1,90 (2 H, m), 2,82 (1 H, bs), 3,69 (3 H, s), 3,82 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,79 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 7,39 (1 H, dd, J = 2,1 a 8,5 Hz), 7,54 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 8,5 Hz).

4) 4-Butoxy-6-chlor-3-chlormethyl-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,56 až 1,71 (2 H, m), 1,83 až 1,97 (2 H, m), 3,73 (3 H, s), 3,99 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,80 (2 H, s), 7,46 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,6 Hz), 7,71 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

5) 2-{(4-Butoxy-6-chlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)}-1H-isoindol--1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 200 až 201 °C. Pro $C_{23}H_{21}N_2O_4Cl$ vypočteno: 65,02 % C, 4,98 % H, 6,59 % N; nalezeno: 64,85 % C, 5,07 % H, 6,60 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,40 až 1,51 (2 H, m), 1,70 až 1,81 (2 H, m), 3,52 (3 H, s), 3,93 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 5,03 (2 H, s), 7,59 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,4 Hz), 7,67 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,87 (4 H, s), 8,25 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

6) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-chlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (7))

Teplota tání: 222 až 223 °C. Pro $C_{15}H_{20}N_2O_2Cl_2.1/2\ H_2O$ vypočteno: 60,91 % C, 6,13 % H, 4,74 % N; nalezeno: 61,06 % C, 6,09 % H, 4,92 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 až 1,64 (2 H, m), 1,77 až 1,99 (2 H, m),

3,61 (3 H, s), 3,91 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,23 (2 H, bs), 7,65 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,74 (3 H, bs).

Příklad 8

3-(Aminomethyl)-4-benzyloxy-6-chlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 4-benzyloxy-6-chlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (2))

Teplota tání: 114 až 115 °C. Pro $C_{20}H_{18}NO_4Cl$ vypočteno: 64,61 % C, 4,88 % H, 3,77 % N; nalezeno: 64,67 % C, 5,04 % H, 4,00 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,35 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,54 (3 H, s), 3,97 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 5,03 (2 H, s), 7,39 až 7,54 (6 H, m), 7,72 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,39 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) 4-Benzyloxy-6-chlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 226 až 227 °C. Pro $C_{18}H_{14}NO_4Cl$ vypočteno: 62,89 % C, 4,10 % H, 4,07 % N; nalezeno: 62,84 % C, 4,16 % H, 4,20 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,61 (3 H, s), 5,07 (2 H, s), 6,36 (1 H, bs), 7,32 až 7,54 (6 H, m), 7,72 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,37 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

3) 4-Benzyloxy-6-chlor-3-hydroxymethyl-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 207 až 208 °C. Pro $C_{18}H_{16}NO_3Cl$ vypočteno: 65,56 % C, 4,89 % H, 4,25 % N; nalezeno: 65,48 % C, 4,96 % H, 4,39 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,22 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 3,64 (3 H, s), 4,52 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,96 (2 H, s), 7,35 až 7,48 (6 H, m), 7,72 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,36 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

4) 4-Benzyloxy-6-chlor-3-chlormethyl-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,74 (3 H, s), 4,76 (2 H, s), 5,04 (2 H, s), 7,43 až 7,52 (6 H, m), 7,75 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,40 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

5) 2-{(4-Benzyloxy-6-chlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)}-1H-isoindol--1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 243 až 244 °C. Pro $C_{26}H_{19}N_2O_4Cl.H_2O$ vypočteno: 65,48 % C, 4,44 % H, 5,87 % N; nalezeno: 65,27 % C, 4,22 % H, 5,99 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,48 (3 H, s), 5,06 (4 H, s), 7,38 až 7,64 (7 H, m), 7,85 (4 H, s), 8,25 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

6) 3-(Aminomethyl)-4-benzyloxy-6-chlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (7))

Teplota tání: 221 až 223 °C. Pro $C_{18}H_{18}N_2O_2Cl_2.1/2\ H_2O$ vypočteno: 52,95 % C, 6,22 % H, 8,23 % N; nalezeno: 53,21 % C, 6,25 % H, 8,28 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,62 (3 H, s), 4,25 (2 H, s), 5,02 (2 H, s), 7,42 až 7,52 (7 H, m), 7,59 až 7,69 (4 H, m), 8,29 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,72 (3 H, bs).

Příklad 9

3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-methyl-4-(2-chinolinylmethoxy)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6-chlor-2-methyl-1-oxo-4-(2-chinolinylmethoxy)-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (2))

Teplota tání: 164 až 165 °C. Pro $C_{23}H_{19}N_2O_4Cl$ vypočteno: 65,33 % C, 4,53 % H, 6,62 % N; nalezeno: 65,29 % C, 4,52 % H, 6,33 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,31 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 3,56 (3 H, s), 4,39 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 5,33 (2 H, s), 7,52 (1 H, dd, J = 1,9 a 8,6 Hz), 7,55 až 7,63 (1 H, m), 7,72 až 7,82 (2 H, m), 7,88 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,93 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 8,11 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,41 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) 6-Chlor-2-methyl-1-oxo-4-(2-chinolinylmethoxy)-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 268 až 268 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,51 (3 H, s), 5,29 (2 H, s), 7,43 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,8 Hz), 7,59 až 7,67 (1 H, m), 7,75 až 7,84 (2 H, m), 7,87 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,00 až 8,06 (2 H, m), 8,19 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

3) 6-Chlor-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-(2-chinolinylmethoxy)-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 206 až 207 °C. Pro $C_{21}H_{17}N_2O_3Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 65,46 % C, 4,58 % H, 7,27 % N; nalezeno: 65,40 % C, 4,47 % H, 7,23 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,78 (3 H, s), 4,80 (2 H, s), 5,27 (2 H, s), 7,42 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz),

7,57 až 7,93 (5 H, m), 8,12 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,30 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,36 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

4) 6-Chlor-3-chlormethyl-2-methyl-4-(2-chinolinylmethoxy)-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,76 (3 H, s), 4,89 (2 H, s), 5,33 (2 H, s), 7,50 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,4 Hz), 7,57 až 7,65 (1 H, m), 7,74 až 7,92 (3 H, m), 7,95 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,16 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,31 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,41 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

5) 2-{(6-Chlor-2-methyl-1-oxo-4-(2-chinolinylmethoxy)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 249 až 250 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,53 (3 H, s), 5,16 (2 H, s), 5,30 (2 H, s), 7,59 až 7,67 (2 H, m), 7,80 až 7,83 (6 H, m), 8,00 až 8,08 (3 H, m), 8,27 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

6) 3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-methyl-4-(2-chinolinylmethoxy)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (7))

Teplota tání: 236 °C. Pro $C_{21}H_{20}N_3O_2Cl_3.1/4\ H_2O$ vypočteno: 55,16 % C, 4,52 % H, 9,19 % N; nalezeno: 55,29 % C, 4,54 % H, 9,12 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,65 (3 H, s), 4,41 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 5,44 (2 H, s), 7,67 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,8 Hz), 7,17 (1 H, t, J = 7,3 Hz), 7,96 (1 H, t, J = 7,3 Hz), 8,07 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,15 až 8,20 (2 H, m), 8,30 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,75 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,87 (3 H, bs).

Příklad 10

3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-methyl-4-(2-fenylethoxy)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6-chlor-2-methyl-1-oxo-4-(2-fenylethoxy)-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,38 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,09 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,49 (3 H, s), 4,17 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,33 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,24 až 7,40 (6 H, m), 7,44 (1 H, dd, J = 2,1 a 8,5 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,5 Hz).

2) 6-Chlor-2-methyl-1-oxo-4-(2-fenylethoxy)-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 168 až 169 °C. Pro $C_{19}H_{16}NO_4Cl$ vypočteno: 63,78 % C, 4,51 % H, 3,91 % N; nalezeno: 63,73 % C, 4,56 % H, 3,86 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,06 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,43 (3 H, s), 4,16 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 7,19 (1 H, dd, J = 2,0 Hz), 7,28 až 7,36 (5 H, m), 7,58 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,20 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

3) 6-Chlor-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-(2-fenylethoxy)-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 170 až 171 °C. Pro $C_{19}H_{18}NO_3Cl$ vypočteno: 66,38 % C, 5,28 % H, 4,07 % N; nalezeno: 66,18 % C, 5,20 % H, 3,93 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 2,08 (1 H, bs), 3,14 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,67 (3 H, s), 4,08 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,59 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 7,26 až 7,43 (7 H, m), 8,27 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

4) 6-Chlor-3-chlormethyl-2-methyl-4-(2-fenylethoxy)-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,19 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,69 (3 H, s), 4,20 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,58 (2 H, s), 7,34 až 7,42 (6 H, m), 7,46 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,34 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

5) 2-{(6-Chlor-2-methyl-1-oxo-4-(2-fenylethoxy)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}--1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 219 až 220 °C. Pro $C_{27}H_{21}N_2O_4Cl$ vypočteno: 68,57 % C, 4,48 % H, 5,92 % N; nalezeno: 68,29 % C, 4,54 % H, 5,97 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,06 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,49 (3 H, s), 4,14 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,96 (2 H, s), 7,19 až 7,30 (6 H, m), 7,52 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,6 Hz), 7,89 (4 H, s), 8,19 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

6) *terc*-Butyl-[(6-chlor-2-methyl-1-oxo-4-(2-fenylethoxy)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 163 až 164 °C. Pro $C_{24}H_{27}N_2O_4Cl$ vypočteno: 65,08 % C, 6,14 % H, 6,32 % N; nalezeno: 65,16 % C, 6,32 % H, 6,15 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,47 (9 H, s), 3,15 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,59 (3 H, s), 4,04 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,34 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,60 (1 H, bs), 7,27 až 7,41 (7 H, m), 8,29 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

7) 3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-methyl-4-(2-fenylethoxy)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 200 až 201 °C. Pro $C_{19}H_{20}N_2O_2Cl_2.3/4\ H_2O$ vypočteno: 58,10 % C, 5,52 % H, 7,13 % N; nalezeno: 58,23 % C, 5,77 % H, 7,11 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,16 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,58 (3 H, s), 4,11 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,25 (2

H, d, J = 5,6 Hz), 7,21 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,29 až 7,45 (5 H, m), 7,58 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,22 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,68 (3 H, bs).

Příklad 11

3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-methyl-4-(1-naftylmethoxy)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6-chlor-2-methyl-4-(1-naftylmethoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

Teplota tání: 158 až 159 °C. Pro $C_{24}H_{20}NO_4Cl$ vypočteno: 68,33 % C, 4,78 % H, 3,32 % N; nalezeno: 68,25 % C, 4,559 % H, 3,21 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,24 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,53 (3 H, s), 4,19 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 5,50 (2 H, s), 7,45 až 7,63 (5 H, m), 7,68 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,87 až 7,95 (2 H, m), 8,09 až 8,14 (1 H, m), 8,39 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) 6-Chlor-2-methyl-4-(1-naftylmethoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 166 až 167 °C. Pro $C_{22}H_{16}NO_4Cl$ vypočteno: 67,10 % C, 4,10 % H, 3,56 % N; nalezeno: 66,93 % C, 3,95 % H, 3,49 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,50 (3 H, s), 5,49 (2 H, s), 7,51 až 7,68 (6 H, m), 7,96 až 8,04 (2 H, m), 8,20 až 8,28 (2 H, m).

3) 6-Chlor-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-(1-naftylmethoxy)-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 202 až 203 °C. Pro $C_{22}H_{18}NO_3Cl$ vypočteno: 69,57 % C, 4,78 % H, 3,69 % N; nalezeno: 69,18 % C, 5,11 % H, 3,61 % N. ^{1}H-NMR spektrum

(DMSO-d_6) δ: 3,64 (3 H, s), 4,63 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 5,47 (2 H, s), 5,59 (1 H, t, J = 5,0 Hz), 7,50 až 7,69 (6 H, m), 7,96 až 8,04 (2 H, m), 8,21 až 8,25 (2 H, m).

4) 6-Chlor-3-chlormethyl-2-methyl-4-(1-naftylmethoxy)-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,72 (3 H, s), 4,67 (2 H, s), 5,52 (2 H, s), 7,45 až 7,67 (6 H, m), 7,71 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,89 až 7,97 (2 H, m), 8,16 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,39 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

5) 2-{(6-Chlor-2-methyl-4-(1-naftylmethoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}--1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 211 až 212 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,49 (3 H, s), 5,09 (2 H, s), 5,58 (2 H, s), 7,45 až 7,68 (6 H, m), 7,84 (4 H, s), 7,91 až 8,01 (2 H, m), 8,14 až 8,19 (1 H, m), 8,23 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

6) *terc*-Butyl-[(6-chlor-2-methyl-4-(1-naftylmethoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamát] (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 205 až 206 °C. Pro $C_{27}H_{27}N_2O_4Cl$ vypočteno: 67,71 % C, 5,68 % H, 5,85 % N; nalezeno: 67,50 % C, 5,90 % H, 5,70 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,37 (9 H, s), 3,14 (1 H, bs), 3,45 (3 H, s), 4,02 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 5,44 (2 H, s), 7,29 (1 H, d, J = 7,2 Hz), 7,41 až 7,51 (2 H, m), 7,72 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,55 až 7,69 (2 H, m), 7,81 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,91 až 7,95 (2 H, m), 8,24 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,39 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

7) 3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-methyl-4-(1-naftylmethoxy)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 226 až 227 °C. Pro $C_{22}H_{20}N_2O_2Cl_2.1/4\ H_2O$ vypočteno: 62,94 % C, 4,92 % H, 6,67 % N; nalezeno: 63,01 % C, 4,79 % H, 6,59 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,65 (3 H, s), 4,29 (2 H, d, J = 4,2 Hz), 5,55 (2 H, s), 7,52 až 7,78 (6 H, m), 7,98 až 8,06 (2 H, m), 8,22 až 8,30 (2 H, m), 8,81 (3 H, bs).

Příklad 12

3-(Aminomethyl)-7-chlor-2-methyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) K roztoku ethylesteru 7-chlor-4-hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 5 (1)) (2,82 g, 10 mmolů) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přidá hydrid sodný (0,48 g, 12 mmolů) (60% v oleji) při 0 °C a směs se míchá 30 minut při 0 °C. K takto získané směsi se přidá N-fenyltrifluormethan-sulfonimid (4,29 g, 12 mmolů) a směs se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 7-chlor-2-methyl-1-oxo-4-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (2,95 g, 71,4 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,45 (3 H, d, J = 7,2 Hz), 3,61 (3 H, s), 4,49 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,75 až 7,76 (2 H, m), 8,44 až 8,45 (1 H, m).

2) Směs ethylesteru 7-chlor-2-methyl-1-oxo-4-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro--3-isochinolinkarboxylové kyseliny (2,90 g, 7 mmolů), fenylborité kyseliny (1,02 g, 8,4 mmolu) a uhličitanu sodného (1,85 g, 17,5 mmolu) v toluenu (20 ml), ethanolu (4 ml) a vodě (4 ml) se míchá 30 minut v atmosféře argonu za teploty místnosti. K získané směsi se přidá tetrakis(trifenylfosfin)paladium (0,46 g, 4 mmoly) a směs se vaří pod zpětným chladičem 12 hodin v atmosféře argonu. Reakční směs byla nalita do vody a

extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 7-chlor-2-methyl-1-oxo-4--fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (1,70 g, 71,1 %) jako krystaly. Teplota tání: 152 až 153 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,92 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 3,62 (3 H, s), 4,02 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 7,17 (1 H, dd, J = 8,8 Hz), 7,28 až 7,33 (2 H, m), 7,41 až 7,53 (4 H, m), 8,48 (1 H, d, J = 2,2 Hz).

3) 7-Chlor-2-methyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 261 až 262 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,68 (3 H, s), 7,13 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,32 až 7,51 (6 H, m), 8,45 (1 H, d, J = 2,2 Hz).

4) 7-Chlor-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 199 až 200 °C. Pro $C_{17}H_{14}NO_2Cl$ vypočteno: 68,12 % C, 4,71 % H, 4,67 % N; nalezeno: 68,25 % C, 4,71 % H, 4,49 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 2,17 (1 H, t, J = 5,5 Hz), 3,82 (3 H, s), 4,40 (2 H, d, J = 5,5 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 až 7,33 (2 H, m), 7,39 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,8 Hz), 7,45 až 7,54 (3 H, m), 8,39 (1 H, d, J = 2,2 Hz).

5) 7-Chlor-3-chlormethyl-2-methyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,84 (3 H, s), 4,40 (2 H, s), 6,99 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 až 7,35 (2 H, m), 7,42 až 7,56 (4 H, m), 8,47 (1 H, d, J = 2,2 Hz).

6) 2-{(7-Chlor-2-methyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol--1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 241 až 242 °C. Pro $C_{25}H_{17}N_2O_3Cl$ vypočteno: 70,01 % C, 4,00 % H, 6,53 % N; nalezeno: 69,69 % C, 4,13 % H, 6,56 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,61 (3 H, s), 4,76 (2 H, s), 6,89 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 až 7,31 (2 H, m), 7,40 až 7,43 (3 H, m), 7,66 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,8 Hz), 7,74 až 7,83 (4 H, m), 8,23 (1 H, d, J = 2,2 Hz).

7) 3-(Aminomethyl)-7-chlor-2-methyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (7))

Teplota tání: 242 až 243 °C. Pro $C_{17}H_{16}N_2OCl_2.1/2\ H_2O$ vypočteno: 59,31 % C, 4,98 % H, 8,14 % N; nalezeno: 59,50 % C, 4,97 % H, 8,14 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,72 (3 H, s), 3,93 (2 H, s), 6,94 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,37 až 7,41 (2 H, m), 7,56 až 7,59 (3 H, m), 7,72 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,6 Hz), 8,27 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 8,65 (3 H, bs).

Příklad 13

3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-methyl-4-propoxy-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6-chlor-2-methyl-4-propoxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,08 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,76 až 1,89 (2 H, m), 3,51 (3 H, s), 3,93 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,48 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,49 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,71 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,37 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) 6-Chlor-2-methyl-1-oxo-4-propoxy-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 164 až 165 °C. Pro $C_{14}H_{14}NO_4Cl$ vypočteno: 56,86 % C, 4,77 % H, 4,74 % N; nalezeno: 56,82 % C, 4,70 % H, 4,52 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,08 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,77 až 1,95 (2 H, m), 3,65 (3 H, s), 3,97 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 7,51 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,67 (1 H, bs), 8,31 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

3) 6-Chlor-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-propoxy-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 95,5 až 96,5 °C. Pro $C_{14}H_{16}NO_3Cl$ vypočteno: 59,68 % C, 5,72 % H, 4,97 % N; nalezeno: 59,38 % C, 5,69 % H, 4,87 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,14 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 2,89 (1 H, bs), 3,69 (3 H, s), 3,79 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,79 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 7,39 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,55 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,24 (1 H, dd, J = 3,8 a 8,6 Hz).

4) 6-Chlor-3-chlormethyl-2-methyl-4-propoxy-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,16 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,86 až 2,00 (2 H, m), 3,73 (3 H, s), 3,95 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,80 (2 H, s), 7,48 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,71 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

5) 2-{(6-Chlor-2-methyl-4-propoxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 193 až 194 °C. Pro $C_{22}H_{19}N_2O_4Cl$ vypočteno: 64,31 % C, 4,66 % H, 6,82 % N; nalezeno: 63,96 % C, 4,51 % H, 6,48 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,72 až 1,86 (2 H, m), 3,51 (3 H, s), 3,90 (2 H, t,

J = 6,7 Hz), 5,03 (2 H, s), 7,59 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,86 (4 H, s), 8,24 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

6) *terc*-Butyl-[(6-chlor-2-methyl-4-propoxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl-karbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 104 až 105 °C. Pro $C_{19}H_{25}N_2O_4Cl$ vypočteno: 59,92 % C, 6,62 % H, 7,36 % N; nalezeno: 59,87 % C, 6,34 % H, 7,23 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,85 až 1,96 (2 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,80 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,53 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,77 (1 H, bs), 7,43 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

7) 3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-methyl-4-propoxy-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 226 až 227 °C. Pro $C_{14}H_{18}N_2O_2Cl_2.1/2\ H_2O$ vypočteno: 51,55 % C, 5,87 % H, 8,59 % N; nalezeno: 51,61 % C, 6,13 % H, 8,44 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 1,09 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 3,39 (3 H, s), 3,88 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,24 (2 H, s), 7,66 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,74 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,78 (3 H, bs).

Příklad 14

3-(Aminomethyl)-6-chlor-4-cyklopentylmethoxy-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6-chlor-4-cyklopentylmethoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

Teplota tání: 89 až 90 °C. Pro $C_{19}H_{22}NO_4Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 61,96 % C, 6,15 % H, 3,80 % N; nalezeno: 61,91 % C, 6,03 % H, 3,93 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,33 až 1,43 (2 H, m), 1,45 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,61 až 1,72 (4 H, m), 1,89 až 1,93 (2 H, m), 2,32 až 2,47 (1 H, m), 3,51 (3 H, s), 3,85 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,47 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,50 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,37 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) 6-Chlor-4-cyklopentylmethoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 191 až 192 °C. Pro $C_{17}H_{18}NO_4Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 60,00 % C, 5,48 % H, 4,12 % N; nalezeno: 60,20 % C, 5,28 % H, 4,09 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 1,33 až 1,46 (2 H, m), 1,58 až 1,60 (4 H, m), 1,71 až 1,86 (2 H, m), 2,30-2,45 (1 H, m), 3,43 (3 H, s), 3,82 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 7,65 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,71 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,26 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

3) 6-Chlor-4-cyklopentylmethoxy-3-hydroxymethyl-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 127 až 128 °C. Pro $C_{17}H_{20}NO_3Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 62,57 % C, 6,33 % H, 4,29 % N; nalezeno: 62,61 % C, 6,21 % H, 4,23 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,35 až 1,51 (2 H, m), 1,61 až 1,74 (4 H, m), 1,84 až 1,97 (2 H, m), 2,36 až

2,51 (1 H, m), 3,71 (5 H, s), 4,81 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 7,40 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,60 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

4) 6-Chlor-3-chlormethyl-4-cyklopentylmethoxy-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,36 až 1,71 (6 H, m), 1,85 až 1,97 (2 H, m), 2,37 až 2,57 (1 H, m), 3,73 (3 H, s), 3,87 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,80 (2 H, s), 7,48 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,8 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,37 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

5) 2-{(6-Chlor-4-cyklopentylmethoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 204 až 205 °C. Pro $C_{25}H_{23}N_2O_4Cl.3/4\ H_2O$ vypočteno: 64,65 % C, 5,32 % H, 6,03 % N; nalezeno: 64,85 % C, 5,08 % H, 6,09 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 1,23 až 1,63 (6 H, m), 1,72 až 1,84 (2 H, m), 2,33-2,46 (1 H, m), 3,48 (3 H, s), 3,83 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 7,59 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,82 až 7,91 (4 H, m), 8,37 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

6) *terc*-Butyl-[(6-chlor-4-cyklopentylmethoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 161 až 162 °C. Pro $C_{22}H_{29}N_2O_4Cl$ vypočteno: 62,77 % C, 6,94 % H, 6,66 % N; nalezeno: 62,49 % C, 7,15 % H, 6,60 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,26 až 1,44 (2 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,60 až 1,71 (4 H, m), 1,87 až 1,99 (2 H, m), 2,38 až 2,53 (1 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,72 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,53 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 7,43 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,6 Hz), 7,66 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

7) 3-(Aminomethyl)-6-chlor-4-cyklopentylmethoxy-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 217 až 219 °C. Pro $C_{17}H_{22}N_2O_2Cl_2.1/2\ H_2O$ vypočteno: 55,74 % C, 6,33 % H, 7,65 % N; nalezeno: 55,75 % C, 6,32 % H, 7,69 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 1,37 až 1,68 (6 H, m), 1,81 až 1,93 (2 H, m), 2,39 až 2,54 (1 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,80 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,24 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 7,65 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,4 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,77 (3 H, bs).

Příklad 15

3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-methyl-4-(4-nitrophenoxy)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6-chlor-2-methyl-4-(4-nitrofenoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (2))

Teplota tání: 184 až 185 °C. Pro $C_{19}H_{15}N_2O_6Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 56,66 % C, 3,75 % H, 6,95 % N; nalezeno: 56,70 % C, 3,85 % H, 6,81 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,12 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,60 (3 H, s), 4,28 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,05 (2 H, d, J = 9,2 Hz), 7,35 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,55 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,8 Hz), 8,24 (2 H, d, J = 9,2 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) 6-Chlor-2-methyl-4-(4-nitrofenoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 240 až 241 °C. Pro $C_{17}H_{11}N_2O_6Cl.1/2$ AcOEt vypočteno: 54,49 % C, 3,61 % H, 6,69 % N; nalezeno: 54,63 % C, 3,64 % H, 6,69 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,51 (3 H, s), 7,28 (2 H, d, J = 9,2 Hz), 7,36 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,22 (2 H, d, J = 9,2 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

3) 6-Chlor-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-(4-nitrofenoxy)-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 249 až 250 °C. Pro $C_{17}H_{13}N_2O_5Cl$ vypočteno: 56,60 % C, 3,63 % H, 7,77 % N; nalezeno: 56,68 % C, 3,83 % H, 7,65 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,80 (3 H, s), 4,35 (1 H, bs), 4,64 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 7,07 (2 H, d, J = 9,1 Hz), 7,32 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,47 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,22 (2 H, d, J = 9,1 Hz), 8,40 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

4) 6-Chlor-3-chlormethyl-2-methyl-4-(4-nitrofenoxy)-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,79 (3 H, s), 4,65 (2 H, s), 7,06 (2 H, d, J = 9,1 Hz), 7,34 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,52 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,8 Hz), 8,24 (2 H, d, J = 9,1 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

5) 2-{(6-Chlor-2-methyl-4-(4-nitrofenoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}--1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 257 až 258 °C. Pro $C_{25}H_{16}N_3O_6Cl$ vypočteno: 61,30 % C, 3,29 % H, 8,58 % N; nalezeno: 61,10 % C, 3,38 % H, 8,41 % H. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,81 (3 H, s), 4,94 (2 H, s), 6,92 (2 H, d, J = 9,4 Hz), 7,24 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,60 až 7,72 (5 H, m), 7,88 (2 H, d, J = 9,4 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

6) *terc*-Butyl-[[6-chlor-2-methyl-4-(4-nitrofenoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]-methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 198 až 199 °C. Pro $C_{22}H_{22}N_3O_6Cl$ vypočteno: 57,46 % C, 4,82 % H, 9,14 % N; nalezeno: 57,44 % C, 4,80 % H, 9,25 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,41 (9 H, s), 3,70 (3 H, s), 4,41 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,64 (1 H, bs), 7,03 (2 H, d, J =

9,4 Hz), 7,29 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,48 (1 H, d, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,24 (2 H, d, J = 9,4 Hz), 8,40 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

7) 3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-methyl-4-(4-nitrofenoxy)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 242 až 243 °C. Pro $C_{17}H_{15}N_3O_4Cl_2.1/4\ H_2O$ vypočteno: 50,95 % C, 3,90 % H, 10,49 % N; nalezeno: 51,05 % C, 3,92 % H, 10,23 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,68 (3 H, s), 4,08 (2 H, bs), 7,35 (2 H, d, J = 9,4 Hz), 7,38 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,26 (2 H, d, J = 9,4 Hz), 8,34 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,83 (3 H, bs).

Příklad 16

-(Aminomethyl)-6-chlor-4-(4-methoxyfenyl)-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) K roztoku ethylesteru 6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovanému podle způsobu podobného způsobu v příkladu 5 (1)) (8,45 g, 30 mmolů) v tetrahydrofuranu (100 ml) se přidá hydrid sodný (1,44 g, 36 mmolu) (60% v oleji) při 0 °C a směs se míchá při 0 °C po dobu 30 minut. K takto získané směsi se přidá N-fenyltrifluormethan-sulfonimid (12,86 g, 36 mmolů) a směs se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 6-chlor-2-methyl-1-oxo--4-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (8,54 g, 68,8 %) jako krystaly. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,45 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 3,60 (3 H, s), 4,49 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 7,60 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,75 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,40 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) Ethylester 6-chlor-4-(4-methoxyfenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 12 (2))

Teplota tání: 135 až 136 °C. Pro $C_{20}H_{18}NO_4Cl$ vypočteno: 64,61 % C, 4,88 % H, 3,77 % N; nalezeno: 64,81 % C, 4,87 % H, 3,57 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,59 (3 H, s), 3,88 (3 H, s), 4,07 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 6,98 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,232 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,47 (1 H, d, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,34 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

3) 6-Chlor-4-(4-methoxyfenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 242 až 243 °C. Pro $C_{18}H_{14}NO_4Cl$ vypočteno: 62,89 % C, 4,10 % H, 4,07 % N; nalezeno: 63,06 % C, 4,18 % H, 4,01 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,52 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 7,04 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,06 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (1 H, d, J = 2,2, 8,6 Hz), 8,32 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

4) 6-Chlor-4-(4-methoxyfenyl)-3-hydroxymethyl-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 187 až 188 °C. Pro $C_{18}H_{16}NO_3Cl$ vypočteno: 65,56 % C, 4,89 % H, 4,25 % N; nalezeno: 65,62 % C, 5,04 % H, 4,09 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 2,26 (1 H, bs), 3,80 (3 H, s), 3,90 (3 H, s), 4,47 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 7,01 až 7,06 (3 H, m), 7,18 až 7,25 (3 H, m), 7,35 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,6 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

5) 6-Chlor-3-chlormethyl-4-(4-methoxyfenyl)-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,82 (3 H, s), 3,91 (3 H, s), 4,41 (2 H, s), 7,03 až 7,08 (3 H, m), 7,24 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,42 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

6) 2-{(6-Chlor-4-(4-methoxyfenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}--1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 207 až 208 °C. Pro $C_{26}H_{19}N_2O_4Cl$ vypočteno: 68,05 % C, 4,17 % H, 6,10 % N; nalezeno: 68,24 % C, 4,25 % H, 5,96 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,58 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 4,77 (2 H, s), 6,83 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,98 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,75 až 7,85 (4 H, m), 8,29 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

7) *terc*-Butyl-[{6-chlor-4-(4-methoxyfenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}-methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 187 až 188 °C. Pro $C_{23}H_{25}N_2O_4Cl$ vypočteno: 64,41 % C, 5,88 % H, 6,53 % N; nalezeno: 64,72 % C, 5,96 % H, 6,51 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,43 (9 H, s), 3,69 (3 H, s), 3,91 (3 H, s), 4,21 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,65 (1 H, bs), 6,95 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,02 (2 H, d, J = 8,9 Hz), 7,15 (2 H, d, J = 8,9 Hz), 7,36 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,35 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

8) 3-(Aminomethyl)-6-chlor-4-(4-methoxyfenyl)-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 249 až 250 °C. Pro $C_{18}H_{18}N_2O_2Cl_2$ vypočteno: 59,19 % C, 4,97 % H, 7,67 % N; nalezeno: 59,23 % C, 4,81 % H, 7,30 % N. ^{1}H-NMR spektrum

(DMSO-d_6) δ: 3,71 (3 H, s), 3,87 (3 H, s), 3,95 (2 H, bs), 6,88 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,14 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,32 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,66 (3 H, bs).

Příklad 17

3-(Aminomethyl)-6-chlor-4-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6-chlor-4-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 12 (2))

Teplota tání: 146 až 147 °C. Pro $C_{20}H_{18}NO_4Cl$ vypočteno: 64,61 % C, 4,88 % H, 3,77 % N; nalezeno: 64,55 % C, 4,84 % H, 3,69 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,60 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 4,06 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 6,84 až 7,09 (3 H, m), 7,23 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,37 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 7,47 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) 6-Chlor-4-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 212 až 213 °C. Pro $C_{18}H_{14}NO_4Cl$ vypočteno: 62,89 % C, 4,10 % H, 4,07 % N; nalezeno: 63,14 % C, 4,22 % H, 3,90 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,52 (3 H, s), 3,78 (3 H, s), 6,90 až 6,94 (2 H, m), 7,03 až 7,07 (2 H, m), 7,44 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 7,62 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,32 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

3) 6-Chlor-4-(3-methoxyfenyl)-3-hydroxymethyl-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 127 až 128 °C. Pro $C_{18}H_{16}NO_3Cl$ vypočteno: 65,56 % C, 4,89 % H, 4,25 % N; nalezeno: 65,72 % C, 5,14 % H, 4,04 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 2,00 (1 H, bs), 3,81 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 4,47 (2 H, s), 6,82 až 6,89 (2 H, m), 6,99 až 7,04 (2 H, m), 7,38 (1 H, dd, J = 2,1 a 8,6 Hz), 7,43 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 8,37 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

4) 6-Chlor-3-chlormethyl-4-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,82 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 4,40 (2 H, s), 6,88 až 6,92 (1 H, m), 7,01 až 7,07 (2 H, m), 7,44 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,45 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 8,42 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

5) 2-{(6-Chlor-4-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}--1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 184 až 185 °C. Pro $C_{26}H_{19}N_2O_4Cl$ vypočteno: 68,05 % C, 4,17 % H, 6,10 % N; nalezeno: 67,69 % C, 4,40 % H, 5,82 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,61 (3 H, s), 3,63 (3 H, s), 4,78 (2 H, s), 6,08 až 6,84 (3 H, m), 6,90 až 6,95 (1 H, m), 7,33 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 7,55 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,74 až 7,84 (4 H, m), 8,30 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

6) *terc*-Butyl-[{6-chlor-4-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}-methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 231 až 232 °C. Pro $C_{23}H_{25}N_2O_4Cl$ vypočteno: 64,41 % C, 5,88 % H, 6,53 % N; nalezeno: 64,25 % C, 5,49 % H, 6,34 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,43 (9 H, s), 3,70 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 4,21 až 4,23 (2 H, m), 4,60 (1 H, bs), 6,77 až 6,84 (2 H, m), 6,96 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,99 až 7,05 (1 H, m), 7,35 až 7,48 (2 H, m), 8,37 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

7) 3-(Aminomethyl)-6-chlor-4-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 237 až 238 °C. Pro $C_{18}H_{18}N_2O_2Cl_2.1/2\ H_2O$ vypočteno: 57,77 % C, 5,12 % H, 7,67 % N; nalezeno: 57,62 % C, 5,23 % H, 7,40 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,71 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,92 až 3,98 (2 H, m), 6,87 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,01 (1 H, bs), 7,11 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,1 Hz), 7,51 (1 H, dd, J = 7,5 a 8,1 Hz), 7,62 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,63 (3 H, bs).

Příklad 18

3-(Aminomethyl)-6-chlor-4-(4-hydroxyfenyl)-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) K roztoku 2-{[6-chlor-4-(4-methoxyfenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (syntetizovaného podle způsobu podobného způsobu v příkladu 16 (7)) (0,92 g, 2 mmol), v dichlormethanu (10 ml) se přidá bromid boritý (0,76 ml, 36 mmolů) při 0 °C a směs se míchá při 0 °C 1 hodinu. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropylethe-

rem. Získá se tak 2-{[6-chlor-4-(4-hydroxyfenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (0,83 g, 94,3 %) jako krystaly. Teplota tání: 307 až 308 °C. Pro $C_{25}H_{17}N_2O_4Cl.H_2O$ vypočteno: 64,87 % C, 4,14 % H, 6,05 % N; nalezeno: 64,44 % C, 3,88 % H, 5,66 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,67 (3 H, s), 4,76 (2 H, s), 6,81 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 6,86 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,08 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,54 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,75 až 7,85 (4 H, m), 8,28 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 9,60 (1 H, s).

2) *terc*-Butyl-[4-{3-{{(*terc*-butoxykarbonyl)amino}methyl}-6-chlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}fenyl]karbonát (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 195 až 196 °C. Pro $C_{27}H_{31}N_2O_6Cl$ vypočteno: 62,97 % C, 6,07 % H, 5,44 % N; nalezeno: 63,02 % C, 6,28 % H, 5,34 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,41 (9 H, s), 1,61 (9 H, s), 3,69 (3 H, s), 4,20 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,62 (1 H, bs), 6,92 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,24 až 7,40 (5 H, m), 8,35 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

3) 3-(Aminomethyl)-6-chlor-4-(4-hydroxyfenyl)-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 253 až 254 °C. Pro $C_{17}H_{16}N_2O_2Cl_2$ vypočteno: 58,13 % C, 4,59 % H, 7,98 % N; nalezeno: 57,99 % C, 4,57 % H, 7,88 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,70 (3 H, s), 3,97 (2 H, bs), 6,92 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,97 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,17 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,32 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,62 (3 H, bs), 9,89 (1 H, bs).

Příklad 19

3-(Aminomethyl)-6-chlor-4-(3-hydroxyfenyl)-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) 2-{[6-Chlor-4-(3-hydroxyfenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl}--1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 18 (1))

Teplota tání: 297 až 298 °C. Pro $C_{25}H_{17}N_2O_4Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 66,82 % C, 4,00 % H, 6,23 % N, nalezeno: 66,52 % C, 4,34 % H, 5,85 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,58 (3 H, s), 4,73 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 4,82 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 6,65 až 6,70 (2 H, m), 6,76 až 6,80 (1 H, m), 6,85 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,20 (1 H, t, J = 7,7 Hz), 7,55 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,75 až 7,85 (4 H, m), 8,29 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 9,57 (1 H, s).

2) *terc*-Butyl-[{6-chlor-4-(3-hydroxyfenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}-methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 244 až 245 °C. Pro $C_{22}H_{23}N_2O_4Cl$ vypočteno: 63,69 % C, 5,59 % H, 6,75 % N; nalezeno: 63,76 % C, 5,75 % H, 6,52 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,44 (9 H, s), 3,69 (3 H, s), 4,23 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,86 (1 H, bs), 6,69 až 6,75 (2 H, m), 6,95 až 7,00 (1 H, m), 7,02 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,33 (1 H, t, J = 7,7 Hz), 7,37 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,36 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,87 (1 H, s).

3) 3-(Aminomethyl)-6-chlor-4-(3-hydroxyfenyl)-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 277 °C. Pro $C_{17}H_{16}N_2O_2Cl_2$ vypočteno: 58,13 % C, 4,59 % H, 7,98 % N; nalezeno: 57,96 % C, 4,66 % H, 8,01 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,69 (3 H, s), 3,97 (2 H, bs), 6,78 až 6,81 (2 H, m), 6,90 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,94 až 6,99 (1

H, m), 7,38 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 7,62 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,32 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,60 (3 H, bs), 9,87 (1 H, bs).

Příklad 20

3-(Aminomethyl)-6-chlor-4-(4-fluorfenyl)-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6-chlor-4-(4-fluorfenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 12 (2))

Teplota tání: 159 až 160 °C. Pro $C_{19}H_{15}NO_3ClF$ vypočteno: 63,43 % C, 4,20 % H, 3,89 % N; nalezeno: 63,56 % C, 3,96 % H, 3,66 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 3,59 (3 H, s), 4,07 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 7,12 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,17 až 7,21 (2 H, m), 7,27 až 7,347 (2 H, m), 7,48 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) 6-Chlor-4-(4-fluorfenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 239 až 240 °C. Pro $C_{17}H_{11}NO_3ClF$ vypočteno: 61,55 % C, 3,34 % H, 4,22 % N; nalezeno: 61,82 % C, 3,52 % H, 4,02 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,52 (3 H, s), 6,99 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,30 až 7,45 (4 H, m), 7,63 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

3) 6-Chlor-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxymethyl-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 167 až 168 °C. Pro $C_{17}H_{13}NO_2ClF$ vypočteno: 64,26 % C, 4,12 % H, 4,41 % N; nalezeno: 64,33 % C, 4,08 % H, 4,36 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:

2,08 (1 H, bs), 3,81 (3 H, s), 4,45 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,17 až 7,33 (4 H, m), 7,38 (1 H, d, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,36 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

4) 6-Chlor-3-chlormethyl-4-(4-fluorfenyl)-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,82 (3 H, s), 4,37 (2 H, s), 6,97 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,20 až 7,37 (4 H, m), 7,45 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,43 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

5) 2-{[6-Chlor-4-(4-fluorfenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl}-1H--isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 190 až 191 °C. Pro $C_{25}H_{16}N_2O_3ClF$ vypočteno: 67,20 % C, 3,61 % H, 6,27 % N; nalezeno: 67,40 % C, 3,42 % H, 6,24 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,61 (3 H, s), 4,75 (2 H, s), 6,78 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,23 až 7,39 (4 H, m), 7,57 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,76 až 7,85 (4 H, m), 7,86 (4 H, s), 8,31 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

6) *terc*-Butyl-[{6-chlor-4-(4-fluorfenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 206 až 207 °C. Pro $C_{22}H_{22}N_2O_3ClF$ vypočteno: 63,39 % C, 5,32 % H, 6,72 % N; nalezeno: 63,56 % C, 5,27 % H, 6,61 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,44 (9 H, s), 3,69 (3 H, s), 4,19 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,67 (1 H, bs), 6,88 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,22 až 7,27 (4 H, m), 7,38 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,35 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

7) 3-(Aminomethyl)-6-chlor-4-(4-fluorfenyl)-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 277 až 278 °C. Pro $C_{17}H_{15}N_2OCl_2F$ vypočteno: 57,81 % C, 4,28 % H, 7,93 % N; nalezeno: 57,98 % C, 4,29 % H, 7,84 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,71 (3 H, s), 3,92 (2 H, s), 6,83 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,37 až 7,46 (4 H, m), 7,62 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,34 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,73 (3 H, bs).

Příklad 21

3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-methyl-4-(4-trifluormethylfenyl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6-chlor-2-methyl-1-oxo-4-(4-trifluormethylfenyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 12 (2))

Teplota tání: 170 až 171 °C. Pro $C_{20}H_{15}NO_3ClF_3$ vypočteno: 58,62 % C, 3,69 % H, 3,40 % N; nalezeno: 58,83 % C, 3,71 % H, 3,22 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,93 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,60 (3 H, s), 4,05 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,09 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,46 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,50 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,4 Hz), 7,75 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) 6-Chlor-2-methyl-1-oxo-4-(4-trifluormethylfenyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 285 až 286 °C. Pro $C_{18}H_{11}NO_3ClF_3$ vypočteno: 56,63 % C, 2,90 % H, 3,67 % N; nalezeno: 56,73 % C, 2,68 % H, 3,49 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,53 (3 H, s), 6,99 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,60 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,65 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,4 Hz), 7,89 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 8,34 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

3) 6-Chlor-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-(4-trifluormethylfenyl)-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 219 až 220 °C. Pro $C_{18}H_{13}NO_2ClF_3$ vypočteno: 58,79 % C, 3,56 % H, 3,81 % N; nalezeno: 58,94 % C, 3,52 % H, 3,65 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 2,13 (1 H, bs), 3,82 (3 H, s), 4,43 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 7,40 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,47 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,80 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 8,37 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

4) 6-Chlor-3-chlormethyl-2-methyl-4-(4-trifluormethylfenyl)-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,83 (3 H, s), 4,33 (2 H, s), 6,91 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,47 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,6 Hz), 7,50 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 7,83 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 8,45 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

5) 2-{(6-Chlor-2-methyl-1-oxo-4-(4-trifluormethylfenyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 236 až 237 °C. Pro $C_{26}H_{16}N_2O_3ClF_3$ vypočteno: 62,85 % C, 3,25 % H, 5,64 % N; nalezeno: 62,92 % C, 3,07 % H, 5,52 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,62 (3 H, s), 4,76 (2 H, s), 6,73 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,54 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 7,58 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 7,73 až 7,84 (6 H, m), 8,32 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

6) *terc*-Butyl-[6-chlor-2-methyl-1-oxo-4-(4-trifluormethylfenyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 193 až 194 °C. Pro $C_{23}H_{22}N_2O_3ClF_3$ vypočteno: 59,17 % C, 4,75 % H, 6,00 % N; nalezeno: 59,35 % C, 4,76 % H, 5,92 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,43 (9 H, s), 3,70 (3 H, s), 4,16 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,67 (1 H, bs), 6,82 (1 H, d, J =

2,0 Hz), 7,39 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,42 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,81 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 8,36 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

7) 3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-methyl-4-(4-trifluormethylfenyl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 261 až 262 °C. Pro $C_{18}H_{15}N_2OCl_2F_3.1/2\ H_2O$ vypočteno: 52,44 % C, 3,91 % H, 6,80 % N; nalezeno: 52,57 % C, 4,09 % H, 7,02 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,71 (3 H, s), 3,90 (2 H, s), 6,79 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,64 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,8 Hz), 7,65 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,96 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 8,35 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,70 (3 H, bs).

Příklad 22

3-(Aminomethyl)-6,7-dichlor-2-methyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6,7-dichlor-4-hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (1))

Teplota tání: 127 až 128 °C. Pro $C_{13}H_{11}NO_4Cl_2$ vypočteno: 49,39 % C, 3,51 % H, 4,43 % N; nalezeno: 49,31 % C, 3,50 % H, 4,36 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,47 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,68 (3 H, s), 4,51 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 8,21 (1 H, s), 8,51 (1 H, bs), 11,17 (1 H, s).

2) Ethylester 6,7-dichlor-2-methyl-1-oxo-4-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3--isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 12 (1))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,45 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,60 (3 H, s), 4,49 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,86 (1 H, s), 8,53 (1 H, s).

3) Ethylester 6,7-dichlor-2-methyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 12 (2))

Teplota tání: 288 až 289 °C. Pro $C_{19}H_{15}NO_3Cl_2$ vypočteno: 60,65 % C, 4,02 % H, 3,72 % N; nalezeno: 60,96 % C, 4,04 % H, 3,62 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,92 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,60 (3 H, s), 4,02 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,28 až 7,32 (3 H, m), 7,45 až 7,48 (3 H, m), 8,57 (1 H, s).

4) 6,7-Dichlor-2-methyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 261 až 262 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,68 (3 H, s), 7,13 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,32 až 7,51 (6 H, m), 8,45 (1 H, d, J = 2,2 Hz).

5) 6,7-Dichlor-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 211 až 212 °C. Pro $C_{17}H_{13}NO_2Cl_2$ vypočteno: 61,10 % C, 3,92 % H, 4,19 % N; nalezeno: 61,21 % C, 3,80 % H, 4,12 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 2,22 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 3,81 (3 H, s), 4,45 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 7,09 (1 H, s), 7,27 až 7,33 (2 H, m), 7,48 až 7,56 (3 H, m), 8,47 (1 H, s).

6) 6,7-Dichlor-3-chlormethyl-2-methyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,82 (3 H, s), 4,36 (2 H, s), 7,11 (1 H, s), 7,31 až 7,34 (2 H, m), 7,49 až 7,56 (3 H, m), 8,57 (1 H, s).

7) 2-{(6,7-Dichlor-2-methyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 234 až 235 °C. Pro $C_{25}H_{16}N_2O_3Cl_2$ vypočteno: 64,81 % C, 3,48 % H, 6,05 % N; nalezeno: 64,68 % C, 3,56 % H, 5,86 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,61 (3 H, s), 4,76 (2 H, s), 6,94 (1 H, s), 7,28 až 7,32 (2 H, m), 7,41 až 7,48 (3 H, m), 8,40 (1 H, s).

8) *terc*-Butyl-[{6,7-dichlor-2-methyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methyl-karbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 226 až 227 °C. Pro $C_{22}H_{22}N_2O_3Cl_2$ vypočteno: 60,98 % C, 5,12 % H, 6,46 % N; nalezeno: 61,10 % C, 5,30 % H, 6,37 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,43 (9 H, s), 3,70 (3 H, s), 4,19 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,77 (1 H, bs), 7,02 (1 H, s), 7,22 až 7,27 (2 H, m), 7,49 až 7,53 (3 H, m), 8,47 (1 H, s).

9) 3-(Aminomethyl)-6,7-dichlor-2-methyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (7))

Teplota tání: 266 až 267 °C. Pro $C_{17}H_{15}N_2OCl_3$ vypočteno: 55,23 % C, 4,09 % H, 7,58 % N; nalezeno: 55,40 % C, 4,21 % H, 7,33 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,72 (3 H, s), 3,93 (2 H, bs), 6,99 (1 H, s), 7,39 až 7,44 (2 H, m), 7,55 až 7,64 (3 H, m), 8,43 (1 H, s), 8,73 (3 H, bs).

Příklad 23

3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-methyl-4-(3-nitrofenyl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6-chlor-2-methyl-1-oxo-4-(3-nitrofenyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 12 (2))

Teplota tání: 211 až 212 °C. Pro $C_{19}H_{15}N_2O_5Cl$ vypočteno: 59,00 % C, 3,91 % H, 7,24 % N; nalezeno: 59,13 % C, 3,86 % H, 7,32 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,61 (3 H, s), 4,09 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,02 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,52 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,68 až 7,71 (2 H, m), 8,23 až 8,25 (1 H, m), 8,32 až 8,38 (1 H, m), 8,47 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

(2) 6-Chlor-2-methyl-1-oxo-4-(3-nitrofenyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 259 až 260 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,54 (3 H, s), 7,04 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,65 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,82 až 7,85 (2 H, m), 8,19 až 8,21 (1 H, m), 8,33 až 8,39 (2 H, m).

3) 6-Chlor-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-(3-nitrofenyl)-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 227 až 228 °C. Pro $C_{17}H_{13}N_2O_4Cl.1/2\ H_2O$ vypočteno: 57,72 % C, 3,99 % H, 7,92 % N; nalezeno: 57,96 % C, 3,88 % H, 7,63 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,85 (3 H, s), 4,34 (2 H, d, J = 3,2 Hz), 4,80 (1 H, bs), 6,86 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,42 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,69 až 7,73 (2 H, m), 8,27 až 8,38 (2 H, m), 8,43 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

4) 6-Chlor-3-chlormethyl-2-methyl-4-(3-nitrofenyl)-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,84 (3 H, s), 4,32 (2 H, s), 6,86 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,49 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,73 až 7,79 (2 H, m), 8,25 až 8,26 (1 H, m), 8,39 až 8,43 (1 H, m), 8,46 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

5) 2-{(6-Chlor-2-methyl-1-oxo-4-(3-nitrofenyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H--isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 246 až 247 °C. Pro $C_{25}H_{16}N_3O_5Cl$ vypočteno: 63,37 % C, 3,40 % H, 8,87 % N; nalezeno: 63,14 % C, 3,33 % H, 8,50 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,65 (3 H, s), 4,71 (1 H, d, J = 16,3 Hz), 4,80 (1 H, d, J = 16,3 Hz), 6,79 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,59 (1 H, d, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,69 až 7,84 (5 H, m), 8,13 až 8,14 (1 H, m), 8,23 až 8,29 (4 H, m), 8,33 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

6) *terc*-Butyl-[{6-chlor-2-methyl-1-oxo-4-(3-nitrofenyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 231 až 232 °C. Pro $C_{22}H_{22}N_3O_5Cl$ vypočteno: 59,53 % C, 5,00 % H, 9,47 % N; nalezeno: 59,51 % C, 5,01 % H, 9,25 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,42 (9 H, s), 3,71 (3 H, s), 4,14 až 4,17 (2 H, m), 4,81 (1 H, bs), 6,77 (1 H, s), 7,18 až 7,23 (1 H, m), 7,62 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,76 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 8,17 (1 H, s), 8,36 až 8,42 (2 H, m).

7) 3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-methyl-4-(3-nitrofenyl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 263 až 264 °C. Pro $C_{17}H_{15}N_3O_3Cl_2$ vypočteno: 53,70 % C, 3,98 % H, 11,05 % N; nalezeno: 53,56 % C, 4,09 % H, 10,95 % N. ^{1}H-NMR spektrum

(DMSO-d_6) δ: 3,71 (3 H, s), 3,83 až 3,93 (2 H, m), 3,86 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,65 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,82 až 7,93 (2 H, m), 8,23 až 8,25 (1 H, m), 8,35 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,39 až 8,44 (1 H, m), 8,66 (3 H, bs).

Příklad 24

3-(Aminomethyl)-4-(3-aminofenyl)-6-chlor-2-methyl-1(2H)-iso-chinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[{6-chlor-2-methyl-1-oxo-4-(3-nitrofenyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 23 (6)) (0,89 g, 2 mmoly) se přidá k vodnému roztoku (10 ml) uhličitanu draselného (2,90 g, 21 mmol) a hydrogensiřičitanu sodného (2,44 g, 14 mmolů) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[{4-(3-aminofenyl)-6-chlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,48 g, 58,5 %) jako krystaly. Teplota tání: 157 až 158 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,43 (9 H, s), 3,69 (3 H, s), 4,22 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,65 (1 H, bs), 6,54 až 6,62 (1 H, m), 6,76 až 6,83 (1 H, m), 6,90 až 7,03 (1 H, m), 7,08 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,0 Hz), 7,34 až 7,45 (2 H, m), 8,35 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4-(3-aminofenyl)-6-chlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 255 °C. Pro $C_{17}H_{18}N_3OCl_3.1/2\ H_2O$ vypočteno: 51,60 % C, 4,84 % H, 10,62 % N; nalezeno: 51,76 % C, 4,64 % H, 10,29 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 3,70 (3 H, s), 3,91 (2 H, bs), 6,87 až 6,93 (2 H, m), 7,38 až 7,46 (1 H, m), 7,57 až 7,75 (3 H, m), 8,35 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,73 až 8,87 (6 H, m).

Příklad 25

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-chlor-2-propyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6-chlor-4-hydroxy-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 61 až 62 °C. Pro $C_{15}H_{16}NO_4Cl$ vypočteno: 58,16 % C, 5,21 % H, 4,52 % N; nalezeno: 58,22 % C, 5,28 % H, 4,45 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,93 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,69 až 1,84 (2 H, m), 4,17 až 4,24 (2 H, m), 4,51 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,62 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,6 Hz), 8,11 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,37 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 11,28 (1 H, s).

2) Ethylester 4-butoxy-6-chlor-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

Teplota tání: 72 až 73 °C. Pro $C_{19}H_{24}NO_4Cl$ vypočteno: 62,38 % C, 6,61 % H, 3,83 % N; nalezeno: 62,32 % C, 6,55 % H, 3,56 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,48 až 1,62 (2 H, m), 1,68 až 1,86 (4 H, m), 3,85 až 3,98 (4 H, m), 4,47 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 7,49 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,7 Hz), 7,69 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,37 (1 H, d, J = 8,7 Hz).

3) 4-Butoxy-6-chlor-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 175 až 176 °C. Pro $C_{17}H_{20}NO_4Cl$ vypočteno: 60,45 % C, 5,97 % H, 4,15 % N; nalezeno: 60,45 % C, 6,27 % H, 3,98 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,91 až 1,06 (6 H, m), 1,50 až 1,65 (2 H, m), 1,80 až 1,85 (4 H, m), 3,95 až 4,04 (4 H, m), 7,46 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,70 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,36 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

4) 4-Butoxy-6-chlor-3-hydroxymethyl-2-propyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 108 až 109 °C. Pro $C_{17}H_{22}NO_3Cl$ vypočteno: 63,06 % C, 6,85 % H, 4,33 % N; nalezeno: 62,75 % C, 6,89 % H, 4,12 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,6 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,49 až 1,92 (6 H, m), 2,43 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,79 (1 H, t, J = 5,6 Hz), 3,87 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,12 až 4,20 (2 H, m), 4,79 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 7,41 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,61 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

5) 4-Butoxy-6-chlor-3-chlormethyl-2-propyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,56 až 1,97 (6 H, m), 3,99 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,11 až 4,19 (2 H, m), 4,78 (2 H, s), 7,47 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,6 Hz), 7,70 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,37 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

6) 2-{(4-Butoxy-6-chlor-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 153 až 154 °C. Pro $C_{25}H_{25}N_2O_4Cl$ vypočteno: 66,29 % C, 5,56 % H, 6,18 % N; nalezeno: 66,31 % C, 5,48 % H, 6,08 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,80 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 0,92 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,38 až 1,58 (4 H, m), 1,69 až 1,82 (2 H, m), 3,89 až 4,02 (4 H, m), 5,02 (2 H, s), 7,59 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,83 až 7,92 (4 H, m), 8,24 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

7) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-6-chlor-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 120 až 121 °C. Pro $C_{22}H_{31}N_2O_4Cl$ vypočteno: 62,48 % C, 7,39 % H, 6,62 % N; nalezeno: 62,53 % C, 7,40 % H, 6,49 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:

1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 6,8 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,52 až 1,90 (4 H, m), 3,84 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,01 až 4,08 (2 H, m), 4,50 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,77 (1 H, bs), 7,43 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,34 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-chlor-2-propyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 124 až 125 °C. Pro $C_{17}H_{24}N_2O_2Cl_2.1/4\ H_2O$ vypočteno: 56,13 % C, 6,79 % H, 7,70 % N; nalezeno: 56,15 % C, 6,82 % H, 7,53 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,95 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 až 1,68 (4 H, m), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,93 až 4,02 (2 H, m), 4,16 (2 H, s), 7,66 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,4 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,75 (3 H, bs).

Příklad 26

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6,7-dichlor-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 111 až 112 °C. Pro $C_{16}H_{17}NO_4Cl_2$ vypočteno: 53,65 % C, 4,78 % H, 3,91 % N; nalezeno: 53,62 % C, 4,65 % H, 3,66 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,82 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,73 až 1,87 (1 H, m), 4,38 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,50 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 8,23 (1 H, s), 8,53 (1 H, s), 11,16 (1 H, s).

2) Ethylester 4-butoxy-6,7-dichlor-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,8 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,44 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,48 až 1,62 (2 H, m), 1,72 až 1,85 (2 H, m), 2,05 až 2,17 (1

H, m), 3,88 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 3,94 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,46 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 7,81 (1 H, s), 8,51 (1 H, s).

3) 4-Butoxy-6,7-dichlor-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 104 až 105 °C. Pro $C_{18}H_{21}NO_4Cl_2$ vypočteno: 55,97 % C, 5,48 % H, 3,63 % N; nalezeno: 55,82 % C, 5,43 % H, 3,46 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 až 1,64 (2 H, m), 1,75 až 1,86 (2 H, m), 2,08 až 2,22 (1 H, m), 3,97 až 4,05 (4 H, m), 7,65 (1 H, s), 8,45 (1 H, s).

4) 4-Butoxy-6,7-dichlor-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 99 až 100 °C. Pro $C_{18}H_{23}NO_3Cl_2$ vypočteno: 58,07 % C, 6,23 % H, 3,76 % N; nalezeno: 57,90 % C, 6,09 % H, 3,46 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,50 až 1,69 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 2,04 až 2,21 (1 H, m), 2,57 (1 H, bs), 3,88 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,09 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,79 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 7,69 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,35 (1 H, d, J = 2,0 Hz).

5) 4-Butoxy-3-chlormethyl-6,7-dichlor-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,51 až 1,66 (2 H, m), 1,82 až 1,96 (2 H, m), 2,04 až 2,21 (1 H, m), 3,97 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,06 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,77 (2 H, s), 7,81 (1 H, s), 8,50 (1 H, s).

6) 2-{(4-Butoxy-6,7-dichlor-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H--isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 103 až 104 °C. Pro $C_{26}H_{26}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 62,28 % C, 5,23 % H, 5,59 % N; nalezeno: 62,18 % C, 5,03 % H, 5,53 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,43 až 1,58 (2 H, m), 1,79 až 1,92 (2 H, m), 2,07 až 2,21 (1 H, m), 3,94 až 4,04 (4 H, m), 5,01 (2 H, s), 7,70 až 7,90 (5 H, m), 8,49 (1 H, s).

7) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-6,7-dichlor-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 138 až 139 °C. Pro $C_{23}H_{32}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 58,85 % C, 6,44 % H, 5,97 % N; nalezeno: 58,60 % C, 6,64 % H, 5,72 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,47 až 1,67 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 2,07 až 2,21 (1 H, m), 3,84 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 3,98 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,49 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,80 (1 H, bs), 7,75 (1 H, s), 8,45 (1 H, s).

8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-isobutyl-1(2H)-isochinolin jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 168 až 170 °C. Pro $C_{18}H_{25}N_2O_2Cl_3$ vypočteno: 53,02 % C, 6,18 % H, 6,87 % N; nalezeno: 53,28 % C, 6,13 % H, 6,76 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,88 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 až 1,63 (2 H, m), 1,78 až 1,96 (2 H, m), 1,99 až 2,09 (1 H, m), 3,91 až 3,99 (4 H, m), 4,17 (2 H, s), 7,92 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 8,68 (3 H, bs).

Příklad 27

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6,7-dichlor-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 117 až 118 °C. Pro $C_{17}H_{19}NO_4Cl_2$ vypočteno: 54,85 % C, 5,14 % H, 3,76 % N; nalezeno: 54,89 % C, 5,14 % H, 3,62 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,84 (9 H, s), 1,47 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 4,49 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 4,51 (2 H, bs), 8,22 (1 H, s), 8,52 (1 H, s), 10,73 (1 H, s).

2) Ethylester 4-butoxy-6,7-dichlor-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,93 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,48 až 1,59 (2 H, m), 1,73 až 1,83 (2 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,07 (2 H, bs), 4,43 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 7,83 (1 H, s), 8,51 (1 H, s).

3) 4-Butoxy-6,7-dichlor-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 138 až 139 °C. Pro $C_{19}H_{23}NO_4Cl_2$ vypočteno: 57,01 % C, 5,79 % H, 3,50 % N; nalezeno: 57,03 % C, 5,86 % H, 3,30 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,93 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,40 až 1,64 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 4,00 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,23 (2 H, bs), 5,81 (1 H, bs), 7,77 (1 H, s), 8,45 (1 H, s).

4) 4-Butoxy-6,7-dichlor-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 178 až 179 °C. Pro $C_{19}H_{25}NO_3Cl_2$ vypočteno: 59,07 % C, 6,52 % H, 3,63 % N; nalezeno: 59,00 % C, 6,39 % H, 3,33 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,93 (9 H, s), 1,06 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,56 až 1,67 (2 H, m), 1,81 až 1,92 (2 H, m), 3,08 (1 H, t, J = 5,9 Hz), 3,90 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,20 (2 H, bs), 4,84 (2 H, bs), 7,66 (1 H, s), 8,22 (1 H, s).

5) 4-Butoxy-3-chlormethyl-6,7-dichlor-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,55 až 1,70 (2 H, m), 1,82 až 1,95 (2 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,17 (2 H, bs), 4,84 (2 H, bs), 7,80 (1 H, s), 8,50 (1 H, s).

6) 2-{(4-Butoxy-6,7-dichlor-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H--isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 145 až 146 °C. Pro $C_{27}H_{28}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 62,92 % C, 5,48 % H, 5,43 % N; nalezeno: 62,76 % C, 5,76 % H, 5,22 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,49 až 1,61 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 4,00 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,07 (2 H, bs), 5,05 (2 H, s), 7,70 až 7,86 (5 H, m), 8,47 (1 H, s).

7) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-6,7-dichlor-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 152 až 153 °C. Pro $C_{24}H_{34}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 59,39 % C, 7,06 % H, 5,77 % N; nalezeno: 59,15 % C, 7,10 % H, 5,54 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:

0,98 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,53 až 1,68 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 3,85 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,11 až 4,28 (2 H, m), 4,55 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,83 (1 H, bs), 7,74 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 8,41 (1 H, d, J = 1,7 Hz).

8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 157 až 158 °C. Pro $C_{19}H_{27}N_2O_2Cl_3.1/2\ H_2O$ vypočteno: 52,97 % C, 6,55 % H, 6,50 % N; nalezeno: 53,04 % C, 6,59 % H, 6,46 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 až 1,60 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 3,95 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2 H, bs), 4,24 (2 H, bs), 7,92 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 8,62 (3 H, bs).

Příklad 28

3-(Aminomethyl)-2-benzyl-4-butoxy-6,7-dichlor-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 2-benzyl-6,7-dichlor-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 140 až 141 °C. Pro $C_{19}H_{15}NO_4Cl_2$ vypočteno: 58,18 % C, 3,85 % H, 3,57 % N; nalezeno: 58,22 % C, 3,98 % H, 3,27 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,28 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 5,60 (2 H, s), 7,03 až 7,07 (2 H, m), 7,20 až 7,32 (3 H, m), 8,26 (1 H, s), 8,57 (1 H, s), 11,20 (1 H, s).

2) Ethylester 2-benzyl-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,13 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,40 až 1,59 (2 H, m), 1,70 až 1,83 (2 H, m), 3,92 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,17 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 5,34 (2 H, s), 7,16 až 7,31 (5 H, m), 7,83 (1 H, s), 8,56 (1 H, s).

3) 2-Benzyl-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 128 až 129 °C. Pro $C_{21}H_{19}NO_4Cl_2$ vypočteno: 60,01 % C, 4,59 % H, 3,33 % N; nalezeno: 60,00 % C, 4,40 % H, 3,11 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 až 1,60 (2 H, m), 1,72 až 1,86 (2 H, m), 3,97 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,83 (1 H, bs), 5,42 (2 H, s), 7,18 až 7,26 (5 H, m), 7,83 (1 H, s), 8,53 (1 H, s).

4) 2-Benzyl-4-butoxy-6,7-dichlor-3-hydroxymethyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 110 až 111 °C. Pro $C_{21}H_{21}NO_3Cl_2$ vypočteno: 62,08 % C, 5,21 % H, 3,45 % N; nalezeno: 62,01 % C, 5,28 % H, 3,25 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,47 až 1,65 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 2,23 (1 H, bs), 3,87 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,65 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 5,59 (2 H, s), 7,12 až 7,16 (2 H, m), 7,25 až 7,34 (3 H, m), 7,78 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 8,50 (1 H, d, J = 1,7 Hz).

5) 2-Benzyl-4-butoxy-3-chlormethyl-6,7-dichlor-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,03 (3 H, d, J = 7,2 Hz), 1,53 až 1,64 (2 H, m), 1,80 až 1,95 (2 H, m), 4,00 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,60 (2 H, s), 5,60 (2 H, s), 7,10 až 7,34 (5 H, m), 7,85 (1 H, s), 8,58 (1 H, s).

6) 2-{(2-Benzyl-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 161 až 162 °C. Pro $C_{29}H_{28}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 65,05 % C, 4,52 % H, 5,23 % N; nalezeno: 64,98 % C, 4,64 % H, 5,07 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:

1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 až 1,65 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 4,12 (2 H, t, J = 6,7 Hz), 5,02 (2 H, s), 5,37 (2 H, s), 6,65 až 6,72 (1 H, m), 6,78 až 6,92 (4 H, m), 7,51 až 7,60 (4 H, m), 7,90 (1 H, s), 8,53 (1 H, s).

7) *terc*-Butyl-[(2-benzyl-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl-karbamát] (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 151 až 152 °C. Pro $C_{26}H_{30}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 61,78 % C, 5,98 % H, 5,54 % N; nalezeno: 61,73 % C, 6,17 % H, 5,45 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,42 (9 H, s), 1,47 až 1,60 (2 H, m), 1,76 až 1,87 (2 H, m), 3,83 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,38 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,74 (1 H, bs), 5,45 (2 H, s), 7,19 až 7,35 (5 H, m), 7,78 (1 H, s), 8,53 (1 H, s).

8) 3-(Aminomethyl)-2-benzyl-4-butoxy-6,7-dichlor-1(2H)-isochinolin jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 191 až 192 °C. Pro $C_{21}H_{23}N_2O_2Cl_3$ vypočteno: 57,09 % C, 5,25 % H, 6,34 % N; nalezeno: 56,77 % C, 5,14 % H, 6,04 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,97 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 až 1,59 (2 H, m), 1,76 až 1,90 (2 H, m), 3,91 až 3,98 (4 H, m), 5,47 (2 H, s), 7,18 až 7,22 (2 H, m), 7,28 až 7,39 (3 H, m), 7,96 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 8,89 (3 H, bs).

Příklad 29

3-(Aminomethyl)-6,7-dichlor-2-isobutyl-4-pentyloxy-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6,7-dichlor-2-isobutyl-1-oxo-4-pentyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 0,96 (3 H, t, J = 6,6 Hz), 1,29 až 1,54 (7 H, m), 1,74 až 1,87 (2 H, m), 2,05 až 2,17 (1 H, m), 3,90 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 3,93 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,46 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 7,81 (1 H, s), 8,51 (1 H, s).

2) 6,7-Dichlor-2-isobutyl-1-oxo-4-pentyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 124 až 125 °C. Pro $C_{19}H_{23}NO_4Cl_2$ vypočteno: 57,01 % C, 5,79 % H, 3,50 % N; nalezeno: 57,13 % C, 5,72 % H, 3,40 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 0,95 (3 H, t, J = 6,6 Hz), 1,31 až 1,57 (4 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 2,07 až 2,21 (1 H, m), 3,95 až 4,04 (4 H, m), 4,35 (1 H, bs), 7,75 (1 H, s), 8,45 (1 H, s).

3) 6,7-Dichlor-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-4-pentyloxy-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 86 až 87 °C. Pro $C_{19}H_{25}NO_3Cl_2$ vypočteno: 59,07 % C, 6,52 % H, 3,63 % N; nalezeno: 58,91 % C, 6,65 % H, 3,48 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,82 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,39 až 1,59 (4 H, m), 1,82 až 1,92 (2 H, m), 2,07 až 2,17 (1 H, m), 2,67 (1 H, bs), 3,87 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,09 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,78 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 7,69 (1 H, s), 8,35 (1 H, s).

4) 3-Chlormethyl-6,7-dichlor-2-isobutyl-4-pentyloxy-1(2H)-isochinolin (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,36 až 1,61 (4 H, m), 1,84 až 1,98 (2 H, m), 2,05 až 2,22 (1 H, m), 3,96 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,07 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,78 (2 H, s), 7,81 (1 H, s), 8,51 (1 H, s).

5) 2-{(6,7-Dichlor-2-isobutyl-1-oxo-4-pentyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}--1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 119 až 120 °C. Pro $C_{27}H_{28}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 62,92 % C, 5,48 % H, 5,43 % N; nalezeno: 62,95 % C, 5,43 % H, 5,55 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,88 až 1,04 (9 H, m), 1,30 až 1,54 (4 H, m), 1,80 až 1,90 (2 H, m), 2,05 až 2,17 (1 H, m), 3,90 až 4,05 (4 H, m), 5,06 (2 H, s), 7,70 až 7,89 (5 H, m), 8,49 (1 H, s).

6) *terc*-Butyl-[(6,7-dichlor-2-isobutyl-1-oxo-4-pentyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 113 až 114 °C. Pro $C_{24}H_{34}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 59,39 % C, 7,06 % H, 5,77 % N; nalezeno: 59,39 % C, 7,00 % H, 5,67 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 0,98 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,38 až 1,57 (13 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 2,07 až 2,21 (1 H, m), 3,84 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,97 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,49 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,81 (1 H, bs), 7,75 (1 H, s), 8,46 (1 H, s).

7) 3-(Aminomethyl)-6,7-dichlor-2-isobutyl-4-pentyloxy-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 167 až 169 °C. Pro $C_{19}H_{27}N_2O_2Cl_3$ vypočteno: 54,10 % C, 6,45 % H, 6,64 % N; nalezeno: 54,09 % C, 6,45 % H, 6,54 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,88 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 0,95 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,31 až 1,57 (4 H, m),

1,80 až 2,10 (3 H, m), 3,91 až 3,99 (4 H, m), 4,17 (2 H, s), 7,92 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 8,72 (3 H, bs).

Příklad 30

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-isopropyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6,7-dichlor-4-hydroxy-2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 124 až 125 °C. Pro $C_{15}H_{15}NO_4Cl_2$1/2 H_2O vypočteno: 51,01 % C, 4,57 % H, 3,97 % N; nalezeno: 51,23 % C, 4,25 % H, 3,86 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,45 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,62 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 4,19 až 4,33 (1 H, m), 4,47 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 8,17 (1 H, s), 8,46 (1 H, s), 10,64 (1 H, s).

2) Ethylester 4-butoxy-6,7-dichlor-2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,44 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 až 1,59 (2 H, m), 1,64 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,71 až 1,85 (2 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,01 až 4,18 (1 H, m), 4,45 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,77 (1 H, s), 8,47 (1 H, s).

3) 4-Butoxy-6,7-dichlor-2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 186 až 187 °C. Pro $C_{17}H_{19}NO_4Cl_2$ vypočteno: 54,85 % C, 5,14 % H, 3,76 % N; nalezeno: 54,90 % C, 5,12 % H, 3,68 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 až 1,62 (2 H, m), 1,68 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,74 až 1,88 (2 H, m), 4,00 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,21 až 4,34 (1 H, m), 5,11 (1 H, bs), 7,80 (1 H, s), 8,51 (1 H, s).

4) 4-Butoxy-6,7-dichlor-3-hydroxymethyl-2-isopropyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 150 až 151 °C. Pro $C_{17}H_{21}NO_3Cl_2.1/4\ H_2O$ vypočteno: 56,29 % C, 5,97 % H, 3,86 % N; nalezeno: 56,53 % C, 6,01 % H, 3,96 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,44 až 1,66 (2 H, m), 1,67 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 2,04 (1 H, bs), 3,85 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,64 až 4,74 (1 H, m), 4,81 (2 H, s), 7,73 (1 H, s), 8,44 (1 H, s).

5) 4-Butoxy-3-chlormethyl-6,7-dichlor-2-isopropyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,05 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,51 až 1,66 (2 H, m), 1,70 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,78 až 1,95 (2 H, m), 3,96 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,47 až 4,60 (1 H, m), 4,77 (2 H, s), 7,77 (1 H, s), 8,46 (1 H, s).

6) 2-[(4-Butoxy-6,7-dichlor-2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl]-1H--isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 185 až 186 °C. Pro $C_{25}H_{24}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 61,61 % C, 4,96 % H, 5,75 % N; nalezeno: 61,71 % C, 4,89 % H, 5,66 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,48 až 1,68 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,19 až 4,32 (1 H, m), 5,09 (2 H, s), 7,73 až 7,89 (5 H, m), 8,43 (1 H, s).

7) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-6,7-dichlor-2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 169,5 až 170 °C. Pro $C_{22}H_{30}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 57,77 % C, 6,61 % H, 6,12 % N; nalezeno: 57,74 % C, 6,76 % H, 6,13 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,48 až 1,62 (2 H, m), 1,63 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,71 až 1,92 (2 H, m), 3,81 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,41 až 4,52 (1 H, m), 4,53 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,67 (1 H, bs), 7,73 (1 H, s), 8,45 (1 H, s).

8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-isopropyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 264 až 265 °C. Pro $C_{17}H_{23}N_2O_2Cl_3$ vypočteno: 51,86 % C, 5,89 % H, 7,11 % N; nalezeno: 52,00 % C, 5,70 % H, 7,18 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 až 1,56 (2 H, m), 1,57 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 3,90 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,23 (2 H, s), 4,36 až 4,49 (1 H, m), 7,87 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,85 (3 H, bs).

Příklad 31

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-cyklopropyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 2-cyklopropyl-6,7-dichlor-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 119,5 až 120 °C. Pro $C_{15}H_{13}NO_4Cl_2$ vypočteno: 52,63 % C, 3,83 % H, 4,09 % N; nalezeno: 52,97 % C, 3,90 % H, 3,78 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,62 až 0,70 (2 H, m), 1,05 až 1,16 (2 H, m), 1,44 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,33 až 3,44 (1 H, m), 4,48 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 8,16 (1 H, s), 8,47 (1 H, s), 10,58 (1 H, s).

2) Ethylester 4-butoxy-6,7-dichlor-2-cyklopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

Teplota tání: 72,5 až 73,5 °C. Pro $C_{19}H_{21}NO_4Cl_2$ vypočteno: 57,30 % C, 5,31 % H, 3,52 % N; nalezeno: 57,24 % C, 5,24 % H, 3,47 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,82 až 0,91 (2 H, m), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,01 až 1,15 (2 H, m), 1,44 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,43 až 1,60 (2 H, m), 1,72 až 1,86 (2 H, m), 3,10 až 3,22 (1 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,46 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,80 (1 H, s), 8,47 (1 H, s).

3) 4-Butoxy-6,7-dichlor-2-cyklopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 198 až 201 °C. Pro $C_{17}H_{17}NO_4Cl_2$ vypočteno: 55,15 % C, 4,68 % H, 3,78 % N; nalezeno: 55,14 % C, 4,47 % H, 3,73 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,85 až 0,94 (2 H, m), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,14 až 1,30 (2 H, m), 1,42 až 1,63 (2 H, m), 1,75 až 1,89 (2 H, m), 3,26 až 3,35 (1 H, m), 4,00 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 5,55 (1 H, bs), 7,75 (1 H, s), 8,41 (1 H, s).

4) 4-Butoxy-6,7-dichlor-2-cyklopropyl-3-hydroxymethyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 145 až 146 °C. Pro $C_{17}H_{19}NO_3Cl_2$ vypočteno: 57,32 % C, 5,38 % H, 3,93 % N; nalezeno: 57,28 % C, 5,17 % H, 3,97 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,82 až 0,91 (2 H, m), 1,06 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,21 až 1,32 (2 H, m), 1,51 až 1,70 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 3,04 (1 H, bs), 3,13 až 3,22 (1 H, m), 3,90 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,98 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 7,65 (1 H, s), 8,25 (1 H, s).

5) 4-Butoxy-3-chlormethyl-6,7-dichlor-2-cyklopropyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,87 až 0,95 (2 H, m), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,22 až 1,37 (2 H, m), 1,50 až 1,69 (2 H, m), 1,80 až 1,95 (2 H, m), 3,14 až 3,25 (1 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 5,03 (2 H, s), 7,76 (1 H, s), 8,45 (1 H, s).

6) 2-(4-Butoxy-6,7-dichlor-2-cyklopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl-1H--isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 197 až 198 °C. Pro $C_{25}H_{22}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 61,87 % C, 4,57 % H, 5,77 % N; nalezeno: 61,93 % C, 4,50 % H, 5,84 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,82 až 0,91 (2 H, m), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,26 až 1,37 (2 H, m), 1,43 až 1,61 (2 H, m), 1,75 až 1,90 (2 H, m), 2,84 až 2,95 (1 H, m), 3,98 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 5,25 (2 H, s), 7,69 až 7,84 (5 H, m), 8,42 (1 H, s).

7) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-6,7-dichlor-2-cyklopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 143 až 144 °C. Pro $C_{22}H_{28}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 58,03 % C, 6,20 % H, 6,15 % N; nalezeno: 58,09 % C, 6,33 % H, 5,95 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,79 až 0,88 (2 H, m), 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,25 až 1,39 (2 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,48 až 1,67 (2 H, m), 1,76 až 1,93 (2 H, m), 2,97 až 3,08 (1 H, m), 3,86 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,73 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,95 (1 H, bs), 7,71 (1 H, s), 8,38 (1 H, s).

8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-cyklopropyl-1(2H)-isochinolin jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 238 °C. Pro $C_{17}H_{21}N_2O_2Cl_3$ vypočteno: 52,12 % C, 5,40 % H, 7,15 % N; nalezeno: 51,96 % C, 5,30 % H, 6,99 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,84

až 0,92 (2 H, m), 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,19 až 1,30 (2 H, m), 1,44 až 1,63 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 3,13 až 3,21 (1 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 4,38 (2 H, bs), 7,85 (1 H, s), 8,30 (1 H, s), 8,78 (3 H, bs).

Příklad 32

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-cyklopropylmethyl-1(2H)-isochinolin jako hydrochlorid

1) Ethylester 6,7-dichlor-2-cyklopropylmethyl-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 109,5 až 110 °C. Pro $C_{16}H_{15}NO_4Cl_2$ vypočteno: 53,95 % C, 4,24 % H, 3,93 % N; nalezeno: 54,03 % C, 4,04 % H, 3,95 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,32 až 0,54 (4 H, m), 0,96 až 1,16 (1 H, m), 1,48 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,33 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,52 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 8,23 (1 H, s), 8,51 (1 H, s), 11,17 (1 H, s).

2) Ethylester 4-butoxy-6,7-dichlor-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,38 až 0,57 (4 H, m), 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,16 až 1,26 (1 H, m), 1,45 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 až 1,62 (2 H, m), 1,68 až 1,86 (2 H, m), 3,89 až 3,99 (4 H, m), 4,47 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 7,81 (1 H, s), 8,51 (1 H, s).

3) 4-Butoxy-6,7-dichlor-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 150 až 151 °C. Pro $C_{18}H_{19}NO_4Cl_2$ vypočteno: 56,26 % C, 4,98 % H, 3,65 % N; nalezeno: 56,45 % C, 5,02 % H, 3,67 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:

0,41 až 0,58 (4 H, m), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,20 až 1,33 (1 H, m), 1,45 až 1,64 (2 H, m), 1,76 až 1,90 (2 H, m), 4,01 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,06 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 7,74 (1 H, s), 8,46 (1 H, s).

4) 4-Butoxy-6,7-dichlor-2-cyklopropylmethyl-3-hydroxymethyl-1(2H)-isochinolin (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 130 až 130,5 °C. Pro $C_{18}H_{21}NO_3Cl_2$ vypočteno: 58,39 % C, 5,72 % H, 3,78 % N; nalezeno: 58,46 % C, 5,84 % H, 3,77 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,46 až 0,58 (4 H, m), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,08 až 1,24 (1 H, m), 1,50 až 1,68 (2 H, m), 1,79 až 1,94 (2 H, m), 2,33 (1 H, bs), 3,88 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,83 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 7,72 (1 H, s), 8,42 (1 H, s).

5) 4-Butoxy-3-chlormethyl-6,7-dichlor-2-cyklopropylmethyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,44 až 0,62 (4 H, m), 1,02 až 1,15 (4 H, m), 1,52 až 1,71 (2 H, m), 1,83 až 1,97 (2 H, m), 3,99 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,20 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,83 (2 H, s), 7,81 (1 H, s), 8,51 (1 H, s).

6) 2-(4-Butoxy-6,7-dichlor-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 162 až 163 °C. Pro $C_{26}H_{24}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 62,53 % C, 4,84 % H, 5,61 % N; nalezeno: 62,64 % C, 4,77 % H, 5,61 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,47 až 0,50 (4 H, m), 0,95 až 1,08 (4 H, m), 1,43 až 1,62 (2 H, m), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 3,98 (2 H, t, J = 6,7 Hz), 4,15 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 5,05 (2 H, s), 7,71 až 7,86 (5 H, m), 8,49 (1 H, s).

7) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-6,7-dichlor-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 141,5 až 142,5 °C. Pro $C_{23}H_{30}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 58,85 % C, 6,44 % H, 5,97 % N; nalezeno: 58,84 % C, 6,32 % H, 6,04 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,50 až 0,59 (4 H, m), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,08 až 1,28 (1 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,53 až 1,68 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 3,86 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,08 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,52 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,87 (1 H, bs), 7,74 (1 H, s), 8,45 (1 H, s).

8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-cyklopropylmethyl-1(2H)-isochinolin jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 227 až 228 °C. Pro $C_{18}H_{23}N_2O_2Cl_3$ vypočteno: 53,28 % C, 5,71 % H, 6,90 % N; nalezeno: 53,18 % C, 5,71 % H, 6,75 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,47 (4 H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,13 až 1,26 (1 H, m), 1,45 až 1,64 (2 H, m), 1,78 až 1,92 (4 H, m), 3,96 (3 H, t, J = 6,4 Hz), 4,06 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 4,20 (2 H, d, J = 4,0 Hz), 7,92 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 8,72 (3 H, bs).

Příklad 33

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-isopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6,7-dichlor-4-hydroxy-2-isopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 118 až 120 °C. Pro $C_{16}H_{15}NO_4Cl_2$ vypočteno: 54,85 % C, 5,14 % H, 3,76 % N; nalezeno: 54,63 % C, 5,03 % H, 3,52 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 1,47 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,58 až 1,65 (3 H, m), 4,26 až 4,34 (2 H, m), 4,52 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 8,22 (1 H, s), 8,51 (1 H, s), 11,24 (1 H, s).

2) Ethylester 4-butoxy-6,7-dichlor-2-isopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,39 až 1,86 (10 H, m), 3,91 až 3,98 (4 H, m), 4,46 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,80 (1 H, s), 8,50 (1 H, s).

3) 4-Butoxy-6,7-dichlor-2-isopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 100 až 101 °C. Pro $C_{19}H_{23}NO_4Cl_2$ vypočteno: 57,01 % C, 5,79 % H, 3,50 % N; nalezeno: 56,83 % C, 5,88 % H, 3,51 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 až 1,03 (9 H, m), 1,45 až 1,88 (7 H, m), 3,99 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,04 až 4,11 (2 H, m), 5,59 (1 H, bs), 7,76 (1 H, s), 8,46 (1 H, s).

4) 4-Butoxy-6,7-dichlor-3-hydroxymethyl-2-isopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 102 až 103,5 °C. Pro $C_{19}H_{25}NO_3Cl_2$ vypočteno: 59,07 % C, 6,52 % H, 3,63 % N; nalezeno: 58,78 % C, 6,64 % H, 3,60 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,49 až 1,92 (7 H, m), 2,56 (1 H, bs), 3,86 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,18 až 4,26 (2 H, m), 4,76 (2 H, s), 7,69 (1 H, s), 8,38 (1 H, s).

5) 4-Butoxy-3-chlormethyl-6,7-dichlor-2-isopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,52 až 1,96 (7 H, m), 3,98 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,10 až 4,25 (2 H, m), 4,75 (2 H, s), 7,81 (1 H, s), 8,50 (1 H, s).

6) 2-[(4-Butoxy-6,7-dichlor-2-isopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl]-1H--isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 115 až 119 °C. Pro $C_{27}H_{28}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 62,92 % C, 5,48 % H, 5,43 % N; nalezeno: 63,10 % C, 5,30 % H, 5,76 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,85 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,38 až 1,63 (5 H, m), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 3,99 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,07 až 4,15 (2 H, m), 5,02 (2 H, s), 7,73 až 7,90 (5 H, m), 8,48 (1 H, s).

7) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-6,7-dichlor-2-isopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 129 až 129,5 °C. Pro $C_{24}H_{34}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 59,38 % C, 7,06 % H, 5,77 % N; nalezeno: 59,48 % C, 7,32 % H, 5,80 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,52 až 1,69 (4 H, m), 1,73 až 1,93 (3 H, m), 3,83 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,06 až 4,14 (2 H, m), 4,47 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 4,72 (1 H, bs), 7,75 (1 H, s), 8,47 (1 H, s).

8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-isopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 251 až 253 °C. Pro $C_{19}H_{27}N_2O_2Cl_3$ vypočteno: 54,10 % C, 6,45 % H, 6,64 % N; nalezeno: 54,13 % C, 6,44 % H, 6,64 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,96 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,42 až 1,92 (7 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,05 až 4,13 (4 H, m), 7,91 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 8,79 (3 H, bs).

Příklad 34

3-(Aminomethyl)-6,7-dichlor-4-isobutoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6,7-dichlor-4-isobutoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,93 (9 H, s), 1,08 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 2,04 až 2,19 (1 H, m), 3,70 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,04 (2 H, bs), 4,42 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 7,83 (1 H, s), 8,51 (1 H, s).

2) 6,7-Dichlor-4-isobutoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 156 až 157 °C. Pro $C_{19}H_{23}NO_4Cl_2$ vypočteno: 57,01 % C, 5,79 % H, 3,50 % N; nalezeno: 57,14 % C, 5,55 % H, 3,58 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,93 (9 H, s), 1,10 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 až 2,24 (1 H, m), 3,78 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 4,21 (2 H, bs), 7,76 (1 H, s), 8,43 (1 H, s).

3) 6,7-Dichlor-3-hydroxymethyl-4-isobutoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 180 až 180,5 °C. Pro $C_{19}H_{25}NO_3Cl_2.1/2\ H_2O$ vypočteno: 58,39 % C, 6,58 % H, 3,58 % N; nalezeno: 58,52 % C, 6,68 % H, 3,57 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (9 H, s), 1,16 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,12 až 2,29 (1 H, m), 3,09 (1 H, bs), 3,67 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 4,21 (2 H, bs), 4,83 (2 H, bs), 7,67 až 7,68 (1 H, m), 8,22 až 8,26 (1 H, m).

4) 3-Chlormethyl-6,7-dichlor-4-isobutoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 1,15 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,15 až 2,25 (1 H, m), 3,71 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 4,19 (2 H, bs), 4,85 (2 H, bs), 7,81 (1 H, s), 8,50 (1 H, s).

5) 2-(6,7-Dichlor-1-oxo-4-isobutoxy-2-neopentyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl--1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 147 až 148 °C. Pro $C_{27}H_{28}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 62,92 % C, 5,48 % H, 5,43 % N; nalezeno: 62,85 % C, 5,59 % H, 5,42 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,11 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,17 až 2,31 (1 H, m), 3,76 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,03 (2 H, bs), 5,05 (2 H, s), 7,71 až 7,84 (5 H, m), 8,47 (1 H, s).

6) *terc*-Butyl-[(6,7-dichlor-4-isobutoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 171 až 172 °C. Pro $C_{24}H_{34}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 59,38 % C, 7,06 % H, 5,77 % N; nalezeno: 59,49 % C, 6,96 % H, 5,91 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 1,13 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (9 H, s), 2,13 až 2,27 (1 H, m), 3,61 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 4,12 (2 H, bs), 4,54 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,77 (1 H, bs), 7,76 (1 H, s), 8,45 (1 H, s).

7) 3-(Aminomethyl)-6,7-dichlor-4-isobutoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 254 až 256 °C. Pro $C_{19}H_{27}N_2O_2Cl_3$ vypočteno: 54,10 % C, 6,45 % H, 6,64 % N; nalezeno: 53,76 % C, 6,40 % H, 6,47 % N. ^{1}H-NMR spektrum

(DMSO-d_6) δ: 0,91 (9 H, s), 1,10 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,14 až 2,27 (1 H, m), 3,73 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,11 (2 H, bs), 4,24 (2 H, s), 7,89 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 8,63 (3 H, bs).

Příklad 35

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-[3-oxo-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butylester 6,7-dichlor-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro--3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 114 až 115 °C. Pro $C_{19}H_{21}NO_6Cl_2$ vypočteno: 53,04 % C, 4,92 % H, 3,26 % N; nalezeno: 53,04 % C, 4,94 % H, 3,16 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,24 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,66 (9 H, s), 2,86 až 2,93 (2 H, m), 4,15 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,39 až 4,47 (2 H, m), 8,22 (1 H, s), 8,49 (1 H, s), 11,30 (1 H, s).

2) *terc*-Butylester 4-butoxy-6,7-dichlor-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-1-oxo-1,2-dihydro--3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

Teplota tání: 89 až 90 °C. Pro $C_{23}H_{29}NO_6Cl_2$ vypočteno: 56,80 % C, 6,01 % H, 2,88 % N; nalezeno: 56,84 % C, 5,93 % H, 2,92 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,26 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,48 až 1,61 (2 H, m), 1,64 (9 H, s), 1,74 až 1,85 (2 H, m), 2,82 až 2,90 (2 H, m), 3,95 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,12 až 4,22 (4 H, m), 7,80 (1 H, s), 8,48 (1 H, s).

3) Roztok *terc*-butylesteru 4-butoxy-6,7-dichlor-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (2,43 g, 5 mmolů) v trifluoroctové kyselině (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku a zbytek byl překrystalován ze směsi ethylacetátu s diisopropyl-

etherem. Získá se tak 4-butoxy-6,7-dichlor-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (2,06 g, 95,8 %) jako krystaly. Teplota tání: 117,5 až 118 °C. Pro $C_{19}H_{21}NO_6Cl_2$ vypočteno: 53,04 % C, 4,92 % H, 3,26 % N; nalezeno: 53,20 % C, 4,83 % H, 3,30 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,24 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,44 až 1,63 (2 H, m), 1,75 až 1,89 (2 H, m), 2,96 (2 H, t, J = 7,3 Hz), 4,00 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,15 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 4,30 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 5,01 (1 H, bs), 7,83 (1 H, s), 8,50 (1 H, s).

4) Ethylester 3-[4-butoxy-6,7-dichlor-3-hydroxymethyl-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl]propionové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 122 až 123 °C. Pro $C_{19}H_{23}NO_5Cl_2$ vypočteno: 54,82 % C, 5,57 % H, 3,36 % N; nalezeno: 54,71 % C, 5,51 % H, 3,37 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,23 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,49 až 1,67 (2 H, m), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 2,82 (1 H, bs), 2,92 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 3,89 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,13 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,43 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 4,86 (2 H, s), 7,78 (1 H, s), 8,44 (1 H, s).

5) Ethylester 3-[4-butoxy-3-chlormethyl-6,7-dichlor-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl]propionové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,05 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,22 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,51 až 1,66 (2 H, m), 1,70 až 1,95 (2 H, m), 2,89 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 3,96 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,11 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,42 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,95 (2 H, s), 7,81 (1 H, s), 8,49 (1 H, s).

6) Ethylester 3-[4-butoxy-6,7-dichlor-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl]propionové kyseliny

Teplota tání: 167 až 169 °C. Pro $C_{27}H_{26}N_2O_6Cl_2$ vypočteno: 59,46 % C, 4,80 % H, 5,14 % N; nalezeno: 59,54 % C, 4,66 % H, 5,11 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,19 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,47 až 1,61 (2 H, m), 1,78 až 1,93

(2 H, m), 2,77 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 3,97 (2 H, t, J = 6,7 Hz), 4,07 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 4,39 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 5,13 (2 H, s), 7,72 až 7,87 (5 H, m), 8,47 (1 H, s).

7) Směs ethylesteru 3-[4-butoxy-6,7-dichlor-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl]propionové kyseliny (1,36 g, 2,5 mmolu) v 6N kyselině chlorovodíkové (15 ml) a kyselině octové (15 ml) se vaří za míchání po dobu 2 hodin. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-[4-butoxy-6,7-dichlor-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl]propionová kyselina (1,08 g, 83,7 %) jako krystaly. Teplota tání: 196 až 197 °C. Pro $C_{26}H_{22}N_2O_6Cl_2.2\ H_2O$ vypočteno: 54,26 % C, 4,74 % H, 5,06 % N; nalezeno: 54,32 % C, 4,38 % H, 5,13 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,42 až 1,60 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 2,76 (2 H, t, J = 7,1 Hz), 3,94 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,41 (2 H, t, J = 7,1 Hz), 5,13 (2 H, s), 7,73 až 7,86 (5 H, m), 8,44 (1 H, s).

8) Roztok 3-[4-butoxy-6,7-dichlor-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl]propionové kyseliny (1,03 g, 2,4 mmolu), pyrrolidinu (0,20 ml, 2,4 mmolu), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu jako hydrochlorid (0,46 g, 2,4 mmolu) a 1-hydroxybenzotriazolu (0,37 g, 2,4 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-[[4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-2-[3-oxo-3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (0,72 g, 66,1 %) jako krystaly. Teplota tání: 222 až 222,5 °C. Pro $C_{29}H_{29}N_3O_5Cl_2$ vypočteno: 61,01 % C, 5,12 % H, 7,37 % N; nalezeno: 60,91 % C, 5,16 % H, 7,21 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,41 až 1,59 (2 H, m), 1,74 až 1,92 (6 H, m), 2,78 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 3,25 až 3,38 (4 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,46 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 5,23 (2 H, s), 7,70 až 7,85 (5 H, m), 8,47 (1 H, s).

9) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-{3-oxo-3-(1-pyrrolidinyl)propyl}-1,2-dihydro--3-isochinolinyl}}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 215 až 217 °C. Pro $C_{26}H_{35}N_3O_5Cl_2$ vypočteno: 57,78 % C, 6,53 % H, 7,77 % N; nalezeno: 57,95 % C, 6,43 % H, 7,60 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,03 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (9 H, s), 1,51 až 1,62 (2 H, m), 1,79 až 1,95 (6 H, m), 2,86 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 3,36 až 3,45 (4 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,73 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,60 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 5,80 (1 H, bs), 7,79 (1 H, s), 8,45 (1 H, s).

10) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-{3-oxo-(1-pyrrolidinyl)propyl}-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 206 až 206,5 °C. Pro $C_{21}H_{28}N_3O_3Cl_3.3/2\ H_2O$ vypočteno: 50,06 % C, 6,20 % H, 8,34 % N; nalezeno: 49,72 % C, 6,02 % H, 8,23 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,99 (3 H, d, J = 7,4 Hz), 1,45 až 1,63 (2 H, m), 1,71 až 1,88 (6 H, m), 2,76 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,23 až 3,38 (4 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,21 až 4,28 (4 H, m), 7,91 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,79 (3 H, bs).

Příklad 36

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 4-butoxy-6,7-dichlor-4-hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 78 až 80 °C. Pro $C_{17}H_{19}NO_6Cl_2.1/4\ H_2O$ vypočteno: 54,20 % C, 5,22 % H, 3,72 % N; nalezeno: 54,16 % C, 5,06 % H, 3,61 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,44 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,47 až 1,58 (2 H, m),

1,72 až 1,86 (2 H, m), 3,51 (3 H, s), 3,95 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,47 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,82 (1 H, s), 8,51 (1 H, s).

2) 4-Butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 209 až 210 °C. Pro $C_{15}H_{15}NO_4Cl_2$ vypočteno: 52,34 % C, 4,39 % H, 4,07 % N; nalezeno: 52,21 % C, 4, 27 % H, 3,78 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 až 1,60 (2 H, m), 1,74 až 1,84 (2 H, m), 3,58 (3 H, s), 3,99 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 5,03 (1 H, bs), 7,83 (1 H, s), 8,49 (1 H, s).

3) 4-Butoxy-6,7-dichlor-3-hydroxymethyl-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 146 až 147 °C. Pro $C_{15}H_{17}NO_3Cl_2$ vypočteno: 54,56 % C, 5,19 % H, 4,24 % N; nalezeno: 54,32 % C, 4,98 % H, 4,14 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 až 1,67 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 2,52 (1 H, bs), 3,71 (3 H, s), 3,83 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,79 (2 H, s), 7,66 (1 H, s), 8,38 (1 H, s).

4) 4-Butoxy-3-chlormethyl-6,7-dichlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,05 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 až 1,76 (2 H, m), 1,82 až 1,96 (2 H, m), 3,72 (3 H, s), 3,97 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,77 (2 H, s), 7,81 (1 H, s), 8,51 (1 H, s).

5) 2-[(4-Butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 228 až 228,5 °C. Pro $C_{23}H_{20}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 60,14 % C, 4,39 % H, 6,10 % N; nalezeno: 59,92 % C, 4,35 % H, 6,13 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 až 1,64 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 3,56 (3 H, s), 4,03 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 5,06 (2 H, s), 7,73 až 7,88 (5 H, m), 8,48 (1 H, s).

6) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl-karbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 159,5 až 160 °C. Pro $C_{20}H_{26}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 55,95 % C, 6,10 % H, 6,52 % N; nalezeno: 55,93 % C, 6,18 % H, 6,29 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,04 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,49 až 1,63 (2 H, m), 1,73 až 1,93 (2 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,83 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,52 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,82 (1 H, bs), 7,75 (1 H, s), 8,46 (1 H, s).

7) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 251 až 252 °C. Pro $C_{15}H_{19}N_2O_2Cl_3.1/4\ H_2O$ vypočteno: 48,67 % C, 5,31 % H, 7,57 % N; nalezeno: 48,69 % C, 5,37 % H, 7,79 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 až 1,63 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,92 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,23 (2 H, s), 7,91 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,79 (3 H, bs).

Příklad 37

3-(1-Aminoethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) K roztoku dimethylsulfoxidu (1,7 ml, 24 mmolů) v tetrahydrofuranu (10 mmolů) se přidá oxalylchlorid (1,05 ml, 12 mmolů) při -78 °C. Získaná směs se míchá 15 minut při -78 °C. K této směsi se přidá 4-butoxy-6,7-dichlor-3-hydroxymethyl-2-methyl--1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 36 (3)) (2,43 g, 5 mmolů) a získaná směs se 5 minut míchá při -78 °C. K této směsi se přidá triethylamin (5,6 ml, 40 mmolů) a získaná směs se míchá za teploty místnosti 30 minut. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak 4-butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinaldehyd (2,14 g, 81,7 %) jako krystaly. Teplota tání: 114 až 115 °C. Pro $C_{15}H_{15}NO_3Cl_2$ vypočteno: 54,90 % C, 4,61 % H, 4,27 % N, nalezeno: 54,71 % C, 4,39 % H, 4,21 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 až 1,68 (2 H, m), 1,84 až 1,98 (2 H, m), 3,82 (3 H, s), 4,05 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 7,96 (2 H, s), 8,56 (1 H, s), 10,24 (1 H, s).

2) K roztoku 4-butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinaldehydu (0,98 g, 24 mmolů) v tetrahydrofuranu (20 mmolů) se přidá 3N tetrahydrofuranový roztok methylmagnesiumbromidu (1,5 ml, 4,5 mmolu) při 0 °C a získaná směs se 1 hodinu. míchá při 0 °C Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak 4-butoxy-6,7-dichlor-3-(1-hydroxyethyl)-2-methyl--1(2H)-isochinolinon (0,95 g, 92,2 %) jako krystaly. Teplota tání: 123 až 123,5 °C. Pro $C_{16}H_{19}NO_3Cl_2$ vypočteno: 55,83 % C, 5,56 % H, 4,07 % N; nalezeno: 55,81 % C, 5,59 % H, 3,86 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 až 1,63 (2

H, m), 1,64 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 3,26 (1 H, bs), 3,70 až 3,84 (5 H, m), 5,63 (1 H, q, J = 7,0 Hz), 7,59 (1 H, s), 8,36 (1 H, s).

3) 4-Butoxy-3-(1-chlorethyl)-6,7-dichlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,51 až 1,69 (2 H, m), 1,82 až 1,92 (2 H, m), 1,96 (3 H, d, J = 7,2 Hz), 3,83 (3 H, s), 3,88 až 3,96 (2 H, m), 5,92 až 6,00 (1 H, m), 7,81 (1 H, s), 8,50 (1 H, s).

4) 2-[1-(4-Butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)ethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Pro $C_{24}H_{22}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 60,90 % C, 4,68 % H, 5,92 % N; nalezeno: 60,76 % C, 4,38 % H, 5,72 % N. ^{1}H-NMR spektrum (C DCl_3) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 až 1,52 (2 H, m), 1,77 až 1,87 (2 H, m), 2,08 (3 H, d, J = 7,6 Hz), 3,67 (3 H, s), 3,84 až 3,95 (1 H, m), 4,05 až 4,16 (1 H, m), 5,81 (1 H, q, J = 7,6 Hz), 7,72 až 7,87 (5 H, m), 8,47 (1 H, s).

5) *terc*-Butyl-[1-(4-butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)ethyl-karbamát](syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 118 až 118,5 °C. Pro $C_{21}H_{28}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 56,89 % C, 6,37 % H, 6,32 % N; nalezeno: 57,11 % C, 6,58 % H, 6,13 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,43 (9 H, s), 1,54 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,56 až 1,74 (2 H, m), 1,84 až 1,98 (2 H, m), 3,73 (3 H, s), 3,82 až 4,03 (2 H, m), 5,20 až 5,29 (1 H, m), 5,57 (1 H, bs), 7,72 (1 H, s), 8,48 (1 H, s).

6) 3-(1-Aminoethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 224 až 225 °C. Pro $C_{16}H_{21}N_2O_2Cl_3$ vypočteno: 50,61 % C, 5,57 % H, 7,38 % N; nalezeno: 50,38 % C, 5,63 % H, 7,28 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 až 1,62 (2 H, m), 1,69 (3 H, d, J = 7,4 Hz), 1,81 až 1,92 (2 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,92 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,95 (2 H, bs), 7,87 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,87 (3 H, bs).

Příklad 38

3-(1-Aminobutyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) 4-Butoxy-6,7-dichlor-3-(1-hydroxybutyl)-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 37 (2))

Teplota tání: 105,5 až 106 °C. Pro $C_{18}H_{23}NO_3Cl_2$ vypočteno: 58,07 % C, 6,23 % H, 3,76 % N; nalezeno: 58,09 % C, 6,53 % H, 3,57 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,31 až 2,10 (8 H, m), 2,98 (1 H, bs), 3,75 (3 H, s), 3,82 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 5,31 až 5,40 (1 H, m), 7,66 (1 H, s), 8,41 (1 H, s).

2) 4-Butoxy-3-(1-chlorbutyl)-6,7-dichlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,22 až 1,76 (4 H, m), 1,80 až 1,95 (2 H, m), 2,17 až 2,35 (2 H, m), 3,79 (3 H, s), 3,91 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 5,79 (1 H, bs), 7,81 (1 H, s), 8,50 (1 H, s).

3) 2-[1-(4-Butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Pro $C_{26}H_{26}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 62,28 % C, 5,23 % H, 5,59 % N; nalezeno: 62,05 % C, 5,02 % H, 5,60 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,03 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,37 až 1,62 (4 H, m), 1,78 až 1,91 (2 H, m), 1,99 až 2,17 (1 H, m), 2,89 až 3,08 (1 H, m), 3,65 (3 H, s), 3,75 až 3,93 (1 H, m), 4,08 až 4,19 (1 H, m), 5,64 až 5,72 (1 H, m), 7,70 až 7,90 (5 H, m), 8,47 (1 H, s).

4) *terc*-Butyl-[1-(4-butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)butylkarbamát](syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Pro $C_{23}H_{32}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 58,60 % C, 6,84 % H, 5,94 % N; nalezeno: 58,67 % C, 6,62 % H, 5,82 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,87 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,07 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,43 (9 H, s), 1,44 až 1,98 (8 H, m), 3,74 (3 H, s), 3,82 až 3,97 (2 H, m), 5,12 (1 H, bs), 5,37 (1 H, bs), 7,71 (1 H, s), 8,48 (1 H, s).

5) 3-(1-Aminobutyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1(2H)-isochinolin jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 217 až 218 °C. Pro $C_{18}H_{25}N_2O_2Cl_3.1/2\ H_2O$ vypočteno: 51,87 % C, 6,29 % H, 6,72 % N; nalezeno: 51,66 % C, 6,44 % H, 6,62 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 0,99 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,26 až 1,59 (4 H, m), 1,83 až 2,21 (4 H, m), 3,59 (3 H, s), 3,82 až 3,93 (2 H, m), 4,88 (1 H, bs), 7,88 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 9,06 (3 H, bs).

Příklad 39

3-(1-Amino-3-methylbutyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) 4-Butoxy-6,7-dichlor-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 37 (2))

Teplota tání: 121 až 122 °C. Pro $C_{19}H_{25}NO_3Cl_2$ vypočteno: 59,07 % C, 6,52 % H, 3,63 % N; nalezeno: 59,13 % C, 6,54 % H, 3,51 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,50 až 1,67 (3 H, m), 1,79 až 2,04 (4 H, m), 2,90 (1 H, bs), 3,74 (3 H, s), 3,77 až 3,89 (2 H, m), 5,39 až 5,46 (1 H, m), 7,66 (1 H, s), 8,41 (1 H, s).

2) 4-Butoxy-3-(1-chlor-3-methylbutyl)-6,7-dichlor-2-methyl-1(2H)-isochinolin (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 0,97 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,52 až 1,99 (5 H, m), 2,13 až 2,26 (2 H, m), 3,79 (3 H, s), 3,93 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 5,90 (1 H, bs), 7,81 (1 H, s), 8,50 (1 H, s).

3) 2-[1-(4-Butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-3-methylbutyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Pro $C_{27}H_{28}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 62,69 % C, 5,48 % H, 5,43 % N; nalezeno: 62,92 % C, 5,29 % H, 5,39 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,81 až 1,07 (9 H, m), 1,40 až 1,54 (2 H, m), 1,63 až 1,92 (4 H, m), 3,03 až 3,15 (1 H, m), 3,72 (3 H, s), 3,79 až 3,90 (1 H, m), 4,07 až 4,19 (1 H, m), 5,74 až 5,82 (1 H, m), 7,72 až 7,85 (5 H, m), 8,47 (1 H, s).

4) *terc*-Butyl-[1-(4-butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-3--methylbutylkarbamát](syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Pro $C_{24}H_{34}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 59,38 % C, 7,06 % H, 5,77 % N; nalezeno: 59,31 % C, 6,96 % H, 5,53 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,06 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,43 (9 H, s), 1,46 až 1,69 (4 H, m), 1,74 až 1,95 (3 H, m), 3,73 (3 H, s), 3,83 až 3,98 (2 H, m), 5,21 (1 H, bs), 5,31 (1 H, bs), 7,71 (1 H, s), 8,48 (1 H, s).

5) 3-(1-Amino-3-methylbutyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 212,5 až 213,5 °C. Pro $C_{19}H_{27}N_2O_2Cl_3$ vypočteno: 54,10 % C, 6,45 % H, 6,64 % N; nalezeno: 53,92 % C, 6,55 % H, 6,47 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 až 0,97 (6 H, m), 0,99 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,42 až 2,18 (7 H, m), 3,59 (3 H, s), 3,89 (2 H, bs), 5,05 (1 H, bs), 7,89 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 9,18 (3 H, bs).

Příklad 40

3-(1-Aminohexyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) 4-Butoxy-6,7-dichlor-3-(1-hydroxyhexyl)-2-methyl-1(2H)-isochinolin (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 37 (2))

Teplota tání: 95 až 96 °C. Pro $C_{20}H_{27}NO_3Cl_2$ vypočteno: 60,00 % C, 6,80 % H, 3,50 % N; nalezeno: 59,90 % C, 6,75 % H, 3,45 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,87 až 0,93 (3 H, m), 1,04 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,33 až 1,35 (4 H, m), 1,49 až 2,05 (8 H, m), 2,99 (1 H, bs), 3,74 (3 H, s), 3,81 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 5,28 až 5,38 (1 H, m), 7,64 (1 H, s), 8,40 (1 H, s).

2) 4-Butoxy-3-(1-chlorhexyl)-6,7-dichlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,82 až 0,91 (3 H, m), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,22 až 1,39 (6 H, m), 1,51 až 1,76 (4 H, m), 1,80 až 1,95 (2 H, m), 3,79 (3 H, s), 3,91 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 5,78 (1 H, bs), 7,81 (1 H, s), 8,50 (1 H, s).

3) 2-[1-(4-Butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)hexyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Pro $C_{28}H_{30}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 63,52 % C, 5,71 % H, 5,29 % N; nalezeno: 63,25 % C, 5,78 % H, 5,03 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,90 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,30 až 1,59 (8 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 2,01 až 2,14 (1 H, m), 2,97 až 3,04 (1 H, m), 3,70 (3 H, s), 3,80 až 3,92 (1 H, m), 4,07 až 4,18 (1 H, m), 5,61 až 5,69 (1 H, m), 7,72 až 7,85 (5 H, m), 8,47 (1 H, s).

4) *terc*-Butyl-[1-(4-butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)hexyl-karbamát](syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Pro $C_{25}H_{36}N_2O_4Cl_2$ vypočteno: 60,12 % C, 7,26 % H, 5,61 % N; nalezeno: 59,95 % C, 7,04 % H, 5,53 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,88 (3 H, t, J = 6,0 Hz), 1,06 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,22 až 1,32 (4 H, m), 1,43 (9 H, s), 1,50 až 1,69 (4 H, m), 1,74 až 1,98 (4 H, m), 3,73 (3 H, s), 3,82 až 3,96 (2 H, m), 5,10 až 5,12 (1 H, m), 5,37 (1 H, bs), 7,71 (1 H, s), 8,48 (1 H, s).

5) 3-(1-Aminohexyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-methyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 199,5 až 200 °C. Pro $C_{20}H_{29}N_2O_2Cl_3.1/2\ H_2O$ vypočteno: 54,00 % C, 6,80 % H, 6,30 % N; nalezeno: 54,18 % C, 6,87 % H, 6,14 % N. ^{1}H-NMR spektrum

(DMSO-d_6) δ: 0,85 až 0,88 (3 H, m), 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,26 až 1,62 (7 H, m), 1,83 až 2,18 (4 H, m), 3,59 (3 H, s), 3,81 až 3,92 (2 H, m), 4,87 (1 H, bs), 7,89 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 9,09 (3 H, bs).

Příklad 41

3-[(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl]-N-isopropylpropanamid jako hydrochlorid

1) 3-[[4-Butoxy-6,7-dichlor-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinyl]-N-isopropylpropanamid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 35 (8))

Teplota tání: 232 až 232,5 °C. Pro $C_{28}H_{29}N_3O_5Cl_2$ vypočteno: 60,22 % C, 5,23 % H, 7,52 % N; nalezeno: 59,98 % C, 5,48 % H, 7,41 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,05 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 až 1,59 (2 H, m), 1,74 až 1,91 (2 H, m), 2,66 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 3,92 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 3,92 až 4,02 (1 H, m), 4,47 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 5,15 (2 H, s), 5,76 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 7,70 až 7,86 (5 H, m), 8,43 (1 H, s).

2) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-6,7-dichlor-2-{3-(isopropylamino)-3-oxopropyl}-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 221 až 221,5 °C. Pro $C_{25}H_{35}N_3O_5Cl_2$ vypočteno: 56,82 % C, 6,68 % H, 7,95 % N; nalezeno: 56,72 % C, 6,51 % H, 7,93 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,03 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,06 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,51 až 1,66 (2 H, m), 1,74 až 1,94 (2 H, m), 2,71 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 3,87 (3 H, t, J = 6,6 Hz), 3,94 až 4,08 (1 H, m), 4,35 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 4,56 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 5,69 (1 H, bs), 6,01 (1 H, bs), 7,79 (1 H, s), 8,43 (1 H, s).

3) 3-[(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl]-N-isopropylpropanamid jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 189 až 191 °C. Pro $C_{20}H_{28}N_3O_3Cl_3.2\ H_2O$ vypočteno: 47,96 % C, 6,44 % H, 8,39 % N; nalezeno: 48,07 % C, 6,05 % H, 8,36 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 až 1,63 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 2,56 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,71 až 3,82 (1 H, m), 3,91 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,20 až 4,31 (4 H, m), 4,84 (2 H, s), 7,92 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 8,38 (1 H, s), 8,75 (3 H, bs).

Příklad 42

3-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl}-N-fenylpropanamid jako hydrochlorid

1) 3-[[4-Butoxy-6,7-dichlor-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinyl]-N-fenylpropanamid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 35 (8))

Teplota tání: 204 až 206 °C. Pro $C_{31}H_{27}N_3O_5Cl_2$ vypočteno: 62,84 % C, 4,59 % H, 7,09 % N; nalezeno: 62,46 % C, 4,66 % H, 7,08 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,38 až 1,57 (2 H, m), 1,78 až 1,89 (2 H, m), 2,88 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 3,87 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,57 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 5,16 (2 H, s), 7,03 až 7,10 (1 H, m), 7,23 až 7,31 (2 H, m), 7,46 až 7,51 (2 H, m), 7,69 až 7,85 (5 H, m), 8,34 (1 H, s), 8,52 (1 H, s).

2) *terc*-Butyl-[{2-(2-anilino-3-oxopropyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 219 až 220 °C. Pro $C_{28}H_{33}N_3O_5Cl_2$ vypočteno: 59,79 % C, 5,91 % H, 7,47 % N; nalezeno: 59,92 % C, 5,84 % H, 7,42 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,03 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,47 až 1,65 (2 H, m), 1,78 až 1,93 (2 H, m), 2,90 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 3,83 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,48 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 4,60 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 5,34 (1 H, bs), 7,04 až 7,11 (1 H, m), 7,25 až 7,33 (2 H, m), 7,55 až 7,59 (2 H, m), 7,76 (1 H, s), 8,41 (1 H, s), 8,72 (1 H, bs).

3) 3-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl}-N-fenylpropanamid jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 243 až 244 °C. Pro $C_{23}H_{26}N_3O_3Cl_3$ vypočteno: 55,38 % C, 5,25 % H, 8,42 % N; nalezeno: 55,31 % C, 5,45 % H, 8,27 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,97 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,40 až 1,60 (2 H, m), 1,73 až 1,87 (2 H, m), 2,83 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,84 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,31 až 4,34 (4 H, m), 6,99 až 7,06 (1 H, m), 7,23 až 7,31 (2 H, m), 7,54 až 7,58 (2 H, m), 7,91 (1 H, s), 8,40 (1 H, s), 8,65 (3 H, bs), 10,23 (1 H, s).

Příklad 43

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-{3-oxo-3-(1,3-thiazolidin-3-yl)propyl}-1(2H)--isochinolinon jako hydrochlorid

1) 2-[[4-Butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-2-{3-oxo-3-(1,3-thiazolidin-3-yl)propyl}methyl]-1H--isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 35 (8))

Teplota tání: 218 až 220 °C. Pro $C_{28}H_{27}N_3O_5Cl_2S.1/4\ H_2O$ vypočteno: 56,71 % C, 4,67 % H, 7,09 % N; nalezeno: 56,66 % C, 4,58 % H, 6,92 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,42 až 1,60 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 2,80 až 2,94 (2 H, m), 2,98 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 3,60 (1 H, t, J = 6,2 Hz), 3,72 (1 H, t, J = 6,2 Hz), 3,95 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 4,35 až 4,47 (4 H, m), 5,21 (2 H, s), 7,71 až 7,86 (5 H, m), 8,46 (1 H, s).

2) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-2-{3-oxo-3-(1,3-thiazolidin-3-yl)propyl}-1,2--dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 218 až 218,5 °C. Pro $C_{25}H_{33}N_3O_5Cl_2S$ vypočteno: 53,71 % C, 5,96 % H, 7,52 % N; nalezeno: 54,08 % C, 6,20 % H, 7,35 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,03 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,51 až 1,63 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 2,89 až 3,00 (2 H, m), 3,06 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,69 až 3,91 (4 H, m), 4,38 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,46 (1 H, s), 4,54 (1 H, s), 4,61 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 5,40 (1 H, bs), 7,79 (1 H, s), 8,45 (1 H, s).

3) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-{3-oxo-3-(1,3-thiazolidin-3-yl)propyl}-1(2H)--isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 206 až 207 °C. Pro $C_{20}H_{26}N_3O_3Cl_3S$ vypočteno: 48,54 % C, 5,30 % H, 8,49 % N; nalezeno: 48,19 % C, 5,19 % H, 8,36 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 až 1,64 (2 H, m), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 2,84 (2 H, bs), 2,97 (1 H, t, J = 6,2 Hz), 3,06 (1 H, t, J = 6,2 Hz), 3,46 (2 H, s), 3,65 (2 H, q, J = 6,2 Hz), 3,93 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,27 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,44 (1 H, s), 4,50 (1 H, s), 7,92 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 8,66 (3 H, bs).

Příklad 44

(2S)-1-[3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl]propanoyl]-2-pyrrolidinkarboxamid jako hydrochlorid

1) (2S)-1-[3-[4-Butoxy-6,7-dichlor-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]--1-oxo-2(1H)-isochinolinyl]propanoyl]-2-pyrrolidinkarboxamid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 35 (8))

Teplota tání: 235 až 236,5 °C. Pro $C_{30}H_{30}N_4O_6Cl_2.1/2\ H_2O$ vypočteno: 57,88 % C, 5,02 % H, 9,00 % N; nalezeno: 57,86 % C, 4,94 % H, 8,90 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 až 1,62 (2 H, m), 1,69 až 1,99 (4 H, m), 2,33 až 2,42 (1 H, m), 2,67 až 2,89 (2 H, m), 3,22 až 3,29 (2 H, m), 3,98 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,35 až 4,49 (2 H, m), 5,16 (2 H, d, J = 2,2 Hz), 5,37 (1 H, bs), 7,06 (1 H, bs), 7,72 až 7,86 (5 H, m), 8,44 (1 H, s).

2) *terc*-Butyl-[(2-{3-[(2S)-2-(aminokarbonyl)pyrrolizinyl]-3-oxopropyl}-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 159 až 160 °C. Pro $C_{26}H_{35}N_3O_5Cl_2$ vypočteno: 57,78 % C, 6,53 % H, 7,77 % N; nalezeno: 57,95 % C, 6,43 % H, 7,60 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,03 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,43 (9 H, s), 1,53 až 1,73 (4 H, m), 1,83 až 2,00 (4 H, m), 2,33 až 2,42 (1 H, m), 2,79 až 2,98 (2 H, m), 3,37 až 3,65 (2 H, m), 3,87 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,24 až 4,44 (2 H, m), 4,55 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 5,34 (1 H, bs), 5,41 (1 H, bs), 7,13 (1 H, bs), 7,79 (1 H, s), 8,42 (1 H, s).

3) (2S)-1-[3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl]propanoyl]-2-pyrrolidinkarboxamid jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 185 až 185,5 °C. Pro $C_{22}H_{29}N_4O_4Cl_3.1/2\ H_2O$ vypočteno: 49,96 % C, 5,72 % H, 10,59 % N; nalezeno: 50,12 % C, 5,79 % H, 10,29 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 až 1,64 (2 H, m), 1,72 až 1,99 (5 H, m), 2,65 až 2,83 (2 H, m), 3,33 až 3,55 (4 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,08 až 4,28 (4 H, m), 6,94 (1 H, bs), 7,35 (1 H, bs), 7,92 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 8,72 (3 H, bs).

Příklad 45

2S)-1-[3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl]propanoyl]--2-pyrrolidin-karbonitril jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[(2-{3-[(2S)-2-(aminokarbonyl)pyrrolizinyl]-3-oxopropyl}-4-butoxy--6,7-dichlor-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (příklad 44 (1)) (0,58 g, 1 mmol) a chloridu kyseliny kyanurové (0,54 g, 3 mmoly) v N,N-dimethylformamidu (50 mmolů) se 1 hodinu míchá při 0 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad

bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[(4-butoxy-6,7-dichlor-2-{3-[(2S)-2-kyanopyrrolizinyl]-3-oxopropyl}-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,39 g, 69,6 %) jako krystaly. Teplota tání: 181 až 183 °C. Pro $C_{27}H_{34}N_4O_5Cl_2$ vypočteno: 57,35 % C, 6,06 % H, 9,91 % N; nalezeno: 57,16 % C, 6,24 % H, 9,61 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,51 až 1,63 (2 H, m), 1,76 až 1,94 (2 H, m), 2,11 až 2,32 (4 H, m), 2,91 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 3,44 až 3,51 (1 H, m), 3,62 až 3,67 (1 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,40 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,61 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,63 až 4,72 (1 H, m), 5,38 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 8,44 (1 H, s).

2) (2S)-1-[3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl]propanoyl]-2-pyrrolidin-karbonitril jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 až 1,64 (2 H, m), 1,71 až 2,19 (6 H, m), 2,78 až 2,88 (2 H, m), 3,36 až 3,82 (2 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,16 až 4,58 (5 H, m), 7,93 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 8,64 (3 H, bs).

Příklad 46

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 72 až 72,5 °C. Pro $C_{17}H_{21}NO_4.1/4\ H_2O$ vypočteno: 66,32 % C, 7,04 % H, 4,55 % N; nalezeno: 66,40 % C, 7,14 % H, 4,54 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,85 (9 H, s), 1,47 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,48 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,54 (2 H, bs), 7,69 až 7,80 (2 H, m), 8,13 až 8,18 (1 H, m), 8,44 až 8,49 (1 H, m), 10,85 (1 H, s).

2) Ethylester 4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,44 až 1,60 (2 H, m), 1,74 až 1,84 (2 H, m), 3,96 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,11 (2 H, bs), 4,43 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,51 až 7,61 (1 H, m), 7,68 až 7,81 (2 H, m), 8,43 až 8,47 (1 H, m).

3) 4-Butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 146 až 148 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,46 až 1,65 (2 H, m), 1,76 až 1,90 (2 H, m), 4,01 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,19 (2 H, bs), 5,71 (1 H, bs), 7,51 až 7,60 (1 H, m), 7,67 až 7,86 (2 H, m), 8,41 až 8,45 (1 H, m).

4) 4-Butoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 123 až 124 °C. Pro $C_{19}H_{27}NO_3$ vypočteno: 70,89 % C, 8,61 % H, 4,35 % N; nalezeno: 71,29 % C, 8,23 % H, 4,36 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,07 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,50 až 1,68 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 2,35 (1 H, bs), 3,91 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,22 (2 H, bs), 4,89 (2 H, bs), 7,42 až 7,50 (1 H, m), 7,60 až 7,72 (2 H, m), 8,35 (1 H, d, J = 8,1 Hz).

5) 4-Butoxy-3-chlormethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 až 1,69 (2 H, m), 1,82 až 1,96 (2 H, m), 3,96 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,18 (2 H, bs), 4,90 (2 H, bs), 7,50 až 7,58 (1 H, m), 7,66 až 7,78 (2 H, m), 8,42 až 8,46 (1 H, m).

6) 2-{(4-Butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol--1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 132,5 až 133 °C. Pro $C_{27}H_{30}N_2O_4.1/4\ H_2O$ vypočteno: 71,90 % C, 6,82 % H, 6,21 % N; nalezeno: 72,18 % C, 6,73 % H, 6,12 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,01 (9 H, s), 1,45 až 1,60 (2 H, m), 1,82 až 1,96 (2 H, m), 4,03 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,14 (2 H, bs), 5,09 (2 H, s), 7,46 až 7,54 (1 H, m), 7,64 až 7,83 (6 H, m), 8,39 až 8,43 (1 H, m).

7) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 138 až 139 °C. Pro $C_{24}H_{36}N_2O_4$ vypočteno: 69,20 % C, 8,71 % H, 6,73 % N; nalezeno: 69,30 % C, 8,80 % H, 6,70 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,53 až 1,65 (2 H, m), 1,76 až 1,94 (2 H, m), 3,87 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,58 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,66 (1 H, bs), 7,46 až 7,54 (1 H, m), 7,64 až 7,73 (2 H, m), 8,40 až 8,44 (1 H, m).

8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 231 až 232 °C. Pro $C_{19}H_{29}N_2O_2Cl$ vypočteno: 64,67 % C, 8,28 % H, 7,94 % N; nalezeno: 64,61 % C, 8,44 % H, 7,76 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 až 1,62 (2 H, m), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2 H, bs), 4,25 (2 H, bs), 7,58 až 7,67 (1 H, m), 7,77 až 7,90 (2 H, m), 8,27 až 8,30 (1 H, m), 8,59 (3 H, bs).

Příklad 47

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-(2-furylmethyl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6,7-dichlor-2-(2-furylmethyl)-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 134 až 135 °C. Pro $C_{17}H_{13}NO_5Cl_2$ vypočteno: 53,42 % C, 3,43 % H, 3,66 % N; nalezeno: 53,84 % C, 3,53 % H, 3,44 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,42 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,42 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 5,68 (2 H, s), 6,16 (1 H, dd, J = 0,8 a 3,1 Hz), 6,27 (1 H, dd, J = 2,0 a 3,1 Hz), 7,28 (1 H, dd, J = 0,8 a 2,0 Hz), 8,21 (1 H, s), 8,54 (1 H, s), 11,11 (1 H, s).

2) Ethylester 4-butoxy-6,7-dichlor-2-(2-furylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,37 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,42 až 1,61 (2 H, m), 1,71 až 1,85 (2 H, m), 3,92 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,39 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 5,36 (2 H, s), 6,28 až 6,32 (2 H, m), 7,32 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 7,81 (1 H, s), 8,53 (1 H, s).

3) 4-Butoxy-6,7-dichlor-2-(2-furylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 147,5 až 148 °C. Pro $C_{19}H_{17}NO_5Cl_2$ vypočteno: 57,59 % C, 4,83 % H, 3,53 % N; nalezeno: 57,40 % C, 4,79 % H, 3,37 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 až 1,62 (2 H, m), 1,75 až 1,89 (2 H, m), 4,00 (2 H, t, J

= 6,6 Hz), 5,16 (1 H, bs), 5,52 (2 H, s), 6,28 (1 H, dd, J = 1,8 a 3,2 Hz), 6,35 (1 H, dd, J = 0,8 a 3,2 Hz), 7,30 (1 H, dd, J = 0,8 a 1,8 Hz), 7,82 (1 H, s), 8,54 (1 H, s).

4) 4-Butoxy-6,7-dichlor-2-(2-furylmethyl)-3-hydroxymethyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 120 až 121 °C. Pro $C_{19}H_{19}NO_5Cl_2$ vypočteno: 57,59 % C, 4,83 % H, 3,53 % N; nalezeno: 57,40 % C, 4,79 % H, 3,37 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 až 1,62 (2 H, m), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,97 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 5,49 (2 H, s), 6,32 (1 H, dd, J = 1,8 a 2,9 Hz), 6,40 (1 H, dd, J = 0,8 a 2,9 Hz), 7,31 (1 H, dd, J = 0,8 a 1,8 Hz), 7,75 (1 H, s), 8,45 (1 H, s).

5) 4-Butoxy-3-chlormethyl-6,7-dichlor-2-(2-furylmethyl)-1(2H)-isochinolin (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,55 až 1,79 (2 H, m), 1,82 až 1,93 (2 H, m), 3,99 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 5,00 (2 H, s), 5,46 (2 H, s), 6,31 (1 H, dd, J = 1,9 a 3,2 Hz), 6,41 (1 H, dd, J = 1,1 a 3,2 Hz), 7,31 (1 H, dd, J = 1,1 a 1,9 Hz), 7,81 (1 H, s), 8,51 (1 H, s).

6) 2-{(4-Butoxy-6,7-dichlor-2-(2-furylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}--1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 148 až 149 °C. Pro $C_{27}H_{22}N_2O_5Cl_2$ vypočteno: 61,72 % C, 4,22 % H, 5,33 % N; nalezeno: 61,95 % C, 4,51 % H, 5,47 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 až 1,63 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 4,02 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 5,15 (2 H, s), 5,36 (2 H, s), 6,05 (1 H, dd, J = 1,8 a 3,2 Hz), 6,17 (1 H, dd, J = 0,8 a 3,2 Hz), 6,89 (1 H, dd, J = 0,8 a 1,8 Hz), 7,69 až 7,80 (4 H, bs), 7,82 (1 H, s), 8,49 (1 H, s).

7) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-6,7-dichlor-2-(2-furylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 143 až 144 °C. Pro $C_{24}H_{28}N_2O_5Cl_2$ vypočteno: 58,19 % C, 5,70 % H, 5,65 % N; nalezeno: 58,31 % C, 5,53 % H, 5,70 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,51 až 1,67 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 3,84 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,66 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,91 (1 H, bs), 5,37 (2 H, s), 6,30 (1 H, dd, J = 2,0 a 3,4 Hz), 6,44 (1 H, d, J = 3,4 Hz), 7,32 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,75 (1 H, s), 8,47 (1 H, s).

8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-(2-furylmethyl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 223 až 224 °C. Pro $C_{19}H_{21}N_2O_3Cl_3$ vypočteno: 52,86 % C, 4,90 % H, 6,49 % N; nalezeno: 52,55 % C, 4,97 % H, 6,58 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 až 1,63 (2 H, m), 1,77 až 1,92 (2 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,26 (2 H, s), 5,40 (2 H, s), 6,42 (1 H, dd, J = 1,8 a 3,2 Hz), 6,45 (1 H, dd, J = 1,0 a 3,2 Hz), 7,61 (1 H, dd, J = 1,0 a 1,8 Hz), 7,93 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 8,82 (3 H, bs).

Příklad 48

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-(2-methoxyethyl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6,7-dichlor-4-hydroxy-2-(2-methoxyethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 110,5 až 111 °C. Pro $C_{15}H_{15}NO_5Cl_2$ vypočteno: 50,02 % C, 4,20 % H, 3,89 % N; nalezeno: 49,86 % C, 4,44 % H, 3,76 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,46 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 3,30 (3 H, s), 3,62 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,49 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 4,61 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 8,22 (1 H, s), 8,51 (1 H, s), 10,95 (1 H, s).

2) Ethylester 4-butoxy-6,7-dichlor-2-(2-methoxyethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

Teplota tání: 102 až 103 °C. Pro $C_{19}H_{23}NO_5Cl_2$ vypočteno: 54,82 % C, 5,57 % H, 3,36 % N; nalezeno: 54,81 % C, 5,35 % H, 3,36 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,50 až 1,62 (2 H, m), 1,72 až 1,86 (2 H, m), 3,31 (3 H, s), 3,63 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 3,94 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,26 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 4,45 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,82 (1 H, s), 8,50 (1 H, s).

3) 4-Butoxy-6,7-dichlor-2-(2-methoxyethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 142 až 143 °C. Pro $C_{17}H_{19}NO_5Cl_2$ vypočteno: 52,59 % C, 4,93 % H, 3,61 % N; nalezeno: 52,58 % C, 4,94 % H, 3,41 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,44 až 1,63 (2 H, m), 1,74 až 1,89 (2 H, m), 3,41 (3 H, s),

3,85 (2 H, t, J = 5,3 Hz), 4,00 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,37 až 4,40 (2 H, m), 7,82 (1 H, s), 8,48 (1 H, s).

4) 4-Butoxy-6,7-dichlor-3-hydroxymethyl-2-(2-methoxyethyl)-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 122 až 123 °C. Pro $C_{17}H_{21}NO_4Cl_2$ vypočteno: 54,56 % C, 5,66 % H, 3,74 % N; nalezeno: 54,34 % C, 5,59 % H, 3,57 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,50 až 1,69 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 3,34 (3 H, s), 3,83 (2 H, t, J = 5,5 Hz), 3,96 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,38 (2 H, t, J = 5,5 Hz), 4,46 (1 H, t, J = 6,4 Hz), 4,79 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 7,84 (1 H, s), 8,47 (1 H, s).

5) 4-Butoxy-3-chlormethyl-6,7-dichlor-2-(2-methoxyethyl)-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,55 až 1,70 (2 H, m), 1,82 až 1,96 (2 H, m), 3,26 (3 H, s), 3,69 (2 H, t, J = 4,8 Hz), 3,98 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,43 (2 H, t, J = 4,8 Hz), 4,99 (2 H, s), 7,82 (1 H, s), 8,50 (1 H, s).

6) 2-{(4-Butoxy-6,7-dichlor-2-(2-methoxyethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 151 až 152 °C. Pro $C_{25}H_{24}N_2O_5Cl_2$ vypočteno: 59,65 % C, 4,81 % H, 5,57 % N; nalezeno: 59,52 % C, 4,85 % H, 5,55 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 až 1,62 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 2,97 (3 H, s), 3,64 (2 H, t, J = 4,9 Hz), 3,98 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,37 (2 H, t, J = 4,9 Hz), 5,10 (2 H, s), 7,68 až 7,87 (5 H, m), 8,47 (1 H, s).

7) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-6,7-dichlor-2-(2-methoxyethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 137 až 138 °C. Pro $C_{22}H_{30}N_2O_5Cl_2$ vypočteno: 55,82 % C, 6,39 % H, 5,92 % N; nalezeno: 55,99 % C, 6,33 % H, 5,76 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,03 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,51 až 1,64 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 3,33 (3 H, s), 3,80 (2 H, t, J = 4,5 Hz), 3,85 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,30 (2 H, t, J = 4,5 Hz), 4,54 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 6,15 (1 H, bs), 7,80 (1 H, s), 8,46 (1 H, s).

8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-2-(2-methoxyethyl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 241,5 až 242 °C. Pro $C_{17}H_{23}N_2O_3Cl_3$ vypočteno: 49,83 % C, 5,66 % H, 6,84 % N; nalezeno: 49,80 % C, 5,91 % H, 6,81 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 až 1,63 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 3,24 (3 H, s), 3,61 (2 H, d, J = 4,9 Hz), 3,93 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,23 až 4,32 (4 H, m), 7,91 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 8,68 (3 H, bs).

Příklad 49

3-(Aminomethyl)-4-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 4-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (9 H, s), 1,43 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,48 (3 H, s), 3,71 až 3,75 (2 H, m), 4,07 až 4,17 (2 H, m), 4,43 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,53 až 7,61 (1 H, m), 7,69 až 7,77 (1 H, m), 7,93 až 7,97 (1 H, m), 8,42 až 8,47 (1 H, m).

2) 4-(2-Methoxyethoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 148 až 149 °C. Pro $C_{18}H_{23}NO_5$ vypočteno: 64,85 % C, 6,95 % H, 4,20 % N; nalezeno: 64,79 % C, 6,96 % H, 4,09 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (9 H, s), 3,49 (3 H, s), 3,76 až 3,81 (2 H, m), 4,27 až 4,32 (4 H, m), 7,56 až 7,64 (1 H, m), 7,70 až 7,78 (1 H, m), 7,89 (1 H, dd, J = 0,8 a 8,0 Hz), 8,44 (1 H, dd, J = 1,0 a 8,0 Hz), 9,79 (1 H, bs).

3) 3-Hydroxymethyl-4-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 145 až 145,5 °C. Pro $C_{18}H_{25}NO_4$ vypočteno: 67,69 % C, 7,89 % H, 4,39 % N; nalezeno: 67,54 % C, 8,06 % H, 4,28 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 3,45 (3 H, s), 3,58 (1 H, t, J = 6,8 Hz), 3,75 až 3,79 (2 H, m), 4,14 až 4,18 (2 H, m), 4,23 (2 H, bs), 4,90 (2 H, bs), 7,44 až 7,52 (1 H, m), 7,63 až 7,76 (2 H, m), 8,40 (1 H, dd, J = 0,8 a 8,0 Hz).

4) 3-Chlormethyl-4-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 3,52 (3 H, s), 3,76 až 3,82 (2 H, m), 4,11 až 4,18 (2 H, m), 4,21 (2 H, bs), 4,96 (2 H, bs), 7,50 až 7,58 (1 H, m), 7,67 až 7,76 (1 H, m), 7,87 (1 H, dd, J = 0,8 a 8,0 Hz), 8,44 (1 H, dd, J = 0,8 a 8,0 Hz).

5) 2-{{4-(2-Methoxyethoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methyl}-1H--isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 145 až 146 °C. Pro $C_{26}H_{28}N_2O_5$ vypočteno: 68,93 % C, 6,34 % H, 6,18 % N; nalezeno: 69,07 % C, 6,06 % H, 6,53 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:

1,00 (9 H, s), 3,47 (3 H, s), 3,78 až 3,82 (2 H, m), 4,24 až 4,29 (2 H, m), 4,31 (2 H, bs), 5,12 (2 H, bs), 7,45 až 7,54 (1 H, m), 7,65 až 7,92 (6 H, m), 8,41 (1 H, dd, J = 0,7 a 8,1 Hz).

6) *terc*-Butyl-[{4-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 143 až 144 °C. Pro $C_{23}H_{34}N_2O_5$ vypočteno: 66,00 % C, 8,19 % H, 6,69 % N; nalezeno: 65,73 % C, 8,14 % H, 6,78 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,44 (9 H, s), 3,48 (3 H, s), 3,74 až 3,79 (2 H, m), 4,07 až 4,12 (2 H, m), 4,19 (2 H, bs), 4,61 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 5,17 (1 H, bs), 7,46 až 7,54 (1 H, m), 7,65 až 7,73 (1 H, m), 7,79 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,42 (1 H, dd, J = 0,7 a 8,2 Hz).

7) 3-(Aminomethyl)-4-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 205 až 206 °C. Pro $C_{18}H_{27}N_2O_3Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 60,16 % C, 7,71 % H, 7,80 % N; nalezeno: 59,84 % C, 7,52 % H, 7,82 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (9 H, s), 1,10 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,14 až 2,27 (1 H, m), 3,73 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,11 (2 H, bs), 4,24 (2 H, s), 7,89 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 8,63 (3 H, bs).

Příklad 50

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-methyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 4-hydroxy-7-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 90 až 91 °C. Pro $C_{18}H_{23}NO_4$ vypočteno: 68,12 % C, 7,30 % H, 4,41 % N; nalezeno: 67,98 % C, 7,10 % H, 4,22 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,84 (9 H, s), 1,46 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 2,54 (3 H, s), 4,42 (2 H, bs), 4,49 (2 H, q, J =

7,1 Hz), 7,57 (1 H, dd, J = 1,9 a 8,0 Hz), 8,04 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,26 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 10,90 (1 H, s).

2) Ethylester 4-butoxy-7-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,93 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,47 až 1,62 (2 H, m), 1,73 až 1,87 (2 H, m), 2,51 (3 H, s), 3,95 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,11 (2 H, bs), 4,42 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 7,54 (1 H, dd, J = 1,7 a 8,0 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,26 (1 H, d, J = 1,7 Hz).

3) 4-Butoxy-7-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 160,5 až 161 °C. Pro $C_{20}H_{27}NO_4$ vypočteno: 69,54 % C, 7,88 % H, 4,05 % N; nalezeno: 69,45 % C, 8,10 % H, 3,98 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,91 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,44 až 1,63 (2 H, m), 1,76 až 1,90 (2 H, m), 2,50 (3 H, s), 4,00 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,26 (2 H, bs), 5,92 (1 H, bs), 7,45 až 7,56 (2 H, m), 8,13 (1 H, s).

4) 4-Butoxy-3-hydroxymethyl-7-methyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolin (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 109 až 110 °C. Pro $C_{20}H_{29}NO_3$ vypočteno: 72,47 % C, 8,82 % H, 4,23 % N; nalezeno: 72,18 % C, 8,75 % H, 4,26 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (9 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,49 až 1,68 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 2,45 (3 H, s), 2,61 (1 H, bs), 3,90 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,22 (2 H, bs), 4,87 (2 H, bs), 7,43 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,0 Hz), 7,56 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,09 (1 H, d, J = 1,8 Hz).

5) 4-Butoxy-3-chlormethyl-7-methyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolin (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,51 až 1,69 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 2,50 (3 H, s), 3,95 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,18 (2 H, bs), 4,90 (2 H, bs), 7,52 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,1 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 1,8 Hz).

6) 2-{(4-Butoxy-7-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 174 až 175 °C. Pro $C_{28}H_{32}N_2O_4.1/4\ H_2O$ vypočteno: 72,31 % C, 7,04 % H, 6,02 % N; nalezeno: 72,57 % C, 7,35 % H, 6,04 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 až 1,59 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 2,48 (3 H, s), 4,02 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,10 (2 H, bs), 5,08 (2 H, s), 7,50 (1 H, dd, J = 1,7 a 8,3 Hz), 7,63 až 7,82 (5 H, m), 8,22 (1 H, d, J = 1,7 Hz).

7) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-7-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 153 až 154 °C. Pro $C_{25}H_{38}N_2O_4$ vypočteno: 69,74 % C, 8,90 % H, 6,51 % N; nalezeno: 69,65 % C, 9,13 % H, 6,56 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,52 až 1,63 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 2,49 (3 H, s), 3,86 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,18 (2 H, bs), 4,56 (2 H, t, J = 5,4 Hz), 4,68 (1 H, bs), 7,50 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,0 Hz), 7,60 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,21 (1 H, d, J = 1,8 Hz).

8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-methyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 231 až 233 °C. Pro $C_{20}H_{31}N_2O_2Cl$ vypočteno: 65,47 % C, 8,52 % H, 7,63 % N; nalezeno: 65,44 % C, 8,53 % H, 7,86 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,99 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,45 až 1,64 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 2,47 (3 H, s), 3,92 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,10 (2 H, bs), 4,23 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 7,63 až 7,72 (2 H, m), 8,09 (1 H, s), 8,56 (3 H, bs).

Příklad 51

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-methyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 4-hydroxy-6-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,84 (9 H, s), 1,46 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,54 (3 H, s), 4,42 (2 H, bs), 4,47 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,51 (1 H, dd, J = 1,9 a 8,0 Hz), 7,93 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 10,86 (1 H, s).

2) Ethylester 4-butoxy-6-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,44 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,47 až 1,60 (2 H, m), 1,74 až 1,91 (2 H, m), 2,52 (3 H, s), 3,96 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,07 (2 H, bs), 4,43 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,38 (1 H, dd, J = 1,0 a 8,0 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 1,0 Hz), 8,26 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

3) 4-Butoxy-6-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 153 až 154 °C. Pro $C_{20}H_{27}NO_4$ vypočteno: 69,54 % C, 7,88 % H, 4,05 % N; nalezeno: 69,59 % C, 8,16 % H, 4,06 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,91 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,48 až 1,65 (2 H, m), 1,77 až 1,88 (2 H, m), 2,52 (3 H, s), 4,02 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,22 (2 H, bs), 6,42 (1 H, bs), 7,38 (1 H, dd, J = 1,3 a 8,2 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 1,3 Hz), 8,25 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

4) 4-Butoxy-3-hydroxymethyl-6-methyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 133 až 134 °C. Pro $C_{20}H_{29}NO_3$ vypočteno: 72,47 % C, 8,82 % H, 4,23 % N; nalezeno: 72,43 % C, 8,80 % H, 4,24 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,51 až 1,69 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 2,38 (1 H, bs), 2,49 (3 H, s), 3,90 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,20 (2 H, bs), 4,86 (2 H, bs), 7,27 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,0 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,22 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

5) 4-Butoxy-3-chlormethyl-6-methyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 1,05 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,56 až 1,71 (2 H, m), 1,82 až 1,92 (2 H, m), 2,52 (3 H, s), 3,95 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,88 (2 H, bs), 7,35 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,0 Hz), 7,51 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,32 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

6) 2-{(4-Butoxy-6-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H--isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 170 až 172 °C. Pro $C_{28}H_{32}N_2O_4$ vypočteno: 73,02 % C, 7,00 % H, 6,08 % N; nalezeno: 72,72 % C, 7,05 % H, 6,25 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,50 až 1,65 (2 H, m), 1,82 až 1,93 (2 H, m), 2,50 (3 H, s), 4,03 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,06 (2 H, bs), 5,08 (2 H, s), 7,31 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,2 Hz), 7,53 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,68 až 7,82 (4 H, m), 8,29 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

7) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-6-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 127 až 129 °C. Pro $C_{25}H_{38}N_2O_4$ vypočteno: 69,74 % C, 8,90 % H, 6,51 % N; nalezeno: 69,80 % C, 8,75 % H, 6,46 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,6 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,53 až 1,68 (2 H, m), 1,75 až 1,94 (2 H, m), 2,51 (3 H, s), 3,87 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,56 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,65 (1 H, bs), 7,32 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 7,47 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 8,30 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-methyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 201 až 203 °C. Pro $C_{20}H_{31}N_2O_2Cl$ vypočteno: 65,47 % C, 8,52 % H, 7,63 % N; nalezeno: 65,50 % C, 8,59 % H, 7,56 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,50 až 1,65 (2 H, m), 1,78 až 1,91 (2 H, m), 2,50 (3 H, s), 3,93 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,09 (2 H, bs), 4,23 (2 H, bs), 7,31 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (1 H, s), 8,16 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,58 (3 H, bs).

Příklad 52

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-7-trifluormethyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-7-trifluormethyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 133,5 až 134 °C. Pro $C_{18}H_{20}NO_4F_3$ vypočteno: 58,22 % C, 5,43 % H, 3,77 % N; nalezeno: 58,24 % C, 5,48 % H, 3,76, ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,86 (9 H, s), 1,48 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,45 (2 H, bs), 4,50 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,96 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,27 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,75 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 10,71 (1 H, s).

2) Ethylester 4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-7-trifluormethyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 až 1,63 (2 H, m), 1,74 až 1,88 (2 H, m), 3,96 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,09 (2 H, bs), 4,45 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 7,90 až 7,94 (2 H, m), 8,73 až 8,75 (1 H, m).

3) 4-Butoxy-2-neopentyl-1-oxo-7-trifluormethyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 169 až 170 °C. Pro $C_{20}H_{24}NO_4F_3$ vypočteno: 60,14 % C, 6,06 % H, 3,51 % N; nalezeno: 60,17 % C, 5,94 % H, 3,45 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 až 1,64 (2 H, m), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 4,03 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,26 (2 H, bs), 5,02 (1 H, bs), 7,84 až 7,95 (2 H, m), 8,70 (1 H, s).

4) 4-Butoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-7-trifluormethyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 98 až 99 °C. Pro $C_{20}H_{26}NO_3F_3.1/4\ H_2O$ vypočteno: 61,31 % C, 6,85 % H, 3,59 % N; nalezeno: 61,54 % C, 6,83 % H, 3,79 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (9 H, s), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,51 až 1,70 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 3,02 (1 H, bs), 3,91 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,25 (2 H, bs), 4,89 (2 H, bs), 7,70 až 7,75 (2 H, m), 8,45 (1 H, s).

5) 4-Butoxy-3-chlormethyl-2-neopentyl-7-trifluormethyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,52 až 1,76 (2 H, m), 1,82 až 1,96 (2 H, m), 3,95 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,22 (2 H, bs), 4,89 (2 H, bs), 7,83 až 7,93 (2 H, m), 8,72 až 8,74 (1 H, m).

6) 2-{(4-Butoxy-2-neopentyl-1-oxo-7-trifluormethyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}--1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 132 až 133 °C. Pro $C_{28}H_{29}N_2O_4F_3$ vypočteno: 65,36 % C, 5,68 % H, 5,44 % N; nalezeno: 65,34 % C, 5,38 % H, 5,49 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,02 (9 H, s), 1,46 až 1,62 (2 H, m), 1,82 až 1,93 (2 H, m), 4,02 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,05 (2 H, bs), 5,09 (2 H, s), 7,70 až 7,86 (6 H, m), 8,70 (1 H, s).

7) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-7-trifluormethyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Pro $C_{25}H_{35}N_2O_4F_3$ vypočteno: 61,97 % C, 7,28 % H, 5,78 % N; nalezeno: 61,86 % C, 7,38 % H, 5,73 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,53 až 1,68 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 3,87 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,59 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 4,82 (1 H, bs), 7,77 až 7,88 (2 H, m), 8,66 (1 H, d, J = 0,6 Hz).

8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-7-trifluormethyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 224 až 225 °C. Pro $C_{20}H_{28}N_2O_2ClF_3$ vypočteno: 57,07 % C, 6,71 % H, 6,66 % N; nalezeno: 56,77 % C, 6,69 % H, 6,73 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,50 až 1,61 (2 H, m), 1,80 až 1,92 (2 H, m), 3,96 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,15 (2 H, bs), 4,29 (2 H, bs), 8,00 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,17 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,52 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,66 (3 H, bs).

Příklad 53

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-6-trifluormethyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-6-trifluormethyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,86 (9 H, s), 1,49 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,46 (2 H, bs), 4,51 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,89 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,4 Hz), 8,43 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,57 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 10,79 (1 H, s).

2) Ethylester 4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-6-trifluormethyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,49 až 1,66 (2 H, m), 1,76 až 1,90 (2 H, m), 3,98 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2 H, bs), 4,46 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 7,78 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,05 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,57 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

3) 4-Butoxy-2-neopentyl-1-oxo-6-trifluormethyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 164 až 166 °C. Pro $C_{20}H_{24}NO_4F_3$ vypočteno: 60,14 % C, 6,06 % H, 3,51 % N; nalezeno: 60,15 % C, 5,86 % H, 3,43 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,48 až 1,66 (2 H, m), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 4,04 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,28 (2 H, bs), 5,01 (1 H, bs), 7,79 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,6 Hz), 8,00 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 8,54 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

4) 4-Butoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-6-trifluormethyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 107 až 108 °C. Pro $C_{20}H_{26}NO_3F_3$ vypočteno: 62,33 % C, 6,80 % H, 3,63 % N; nalezeno: 62,31 % C, 6,74 % H, 3,74 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (9 H, s), 1,08 (3 H, t, J = 6,9 Hz), 1,52 až 1,71 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 2,48 (1 H, bs), 3,91 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,23 (2 H, bs), 4,89 (2 H, bs), 7,63 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,94 (1 H, s), 8,42 (1 H, d, J = 8,5 Hz).

5) 4-Butoxy-3-chlormethyl-2-neopentyl-6-trifluormethyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,54 až 1,72 (2 H, m), 1,83 až 1,97 (2 H, m), 3,96 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,22 (2 H, bs), 4,89 (2 H, bs), 7,74 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,6 Hz), 8,02 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,55 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

6) 2-{(4-Butoxy-2-neopentyl-1-oxo-6-trifluormethyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}--1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 123 až 124 °C. Pro $C_{28}H_{29}N_2O_4F_3$ vypočteno: 65,36 % C, 5,68 % H, 5,44 % N; nalezeno: 65,44 % C, 5,77 % H, 5,48 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 až 1,67 (2 H, m), 1,83 až 1,97 (2 H, m), 4,04 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,07 (2 H, bs), 5,09 (2 H, s), 7,67 až 7,84 (5 H, m), 8,03 (1 H, s), 8,52 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

7) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-6-trifluormethyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 153 až 154 °C. Pro $C_{25}H_{35}N_2O_4F_3$ vypočteno: 61,97 % C, 7,28 % H, 5,78 % N; nalezeno: 61,71 % C, 7,09 % H, 5,75 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,51 až 1,70 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,59 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,73 (1 H, bs), 7,69 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,2 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,52 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-6-trifluormethyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 206 až 208 °C. Pro $C_{20}H_{28}N_2O_2ClF_3.1/2\ H_2O$ vypočteno: 55,88 % C, 6,80 % H, 6,52 % N; nalezeno: 55,71 % C, 6,58 % H, 6,19 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,52 až 1,64 (2 H, m), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 3,97 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,29 (2 H, bs), 7,94 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,00 (1 H, s), 8,49 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,61 (3 H, bs).

Příklad 54

Methyl-[3-{2-{3-(aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl}ethyl-karbamát]jako hydrochlorid

1) Roztok 3-[4-butoxy-6,7-dichlor-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]--1-oxo-2(1H)-isochinolinyl]propionové kyseliny (0,78 g, 1,5 mmolu), difenylfosforylazidu (0,39 ml, 1,8 mmolu) a triethylaminu (0,25 ml, 1,8 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v toluenu (20 ml) a směs byla vařena pod zpětným chladičem za míchání. K získané směsi se přidá methanol (1 ml) a směs se vaří pod zpětným chladičem za míchání 1 hodinu. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak methyl-[2-[4-butoxy-6,7--dichlor-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl]-ethylkarbamát](0,30 g, 36,6 %) jako krystaly. Teplota tání: 241 až 243 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 až 1,58 (2 H, m), 1,72 až 1,91 (2 H, m), 3,51 (2 H, q, J = 6,6 Hz), 3,61 (3 H, s), 3,91 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,45 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 5,07 (2 H, s), 5,47 (1 H, bs), 7,71 až 7,88 (5 H, m), 8,47 (1 H, s).

2) Methyl-[2-{4-butoxy-3-{{(*terc*-butoxykarbonyl)amino}methyl}-6,7-dichlor-1-oxo--2(1H)-isochinolinyl]ethylkarbamát](syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 185,5 až 186 °C. Pro $C_{23}H_{31}N_3O_6Cl_2$ vypočteno: 53,49 % C, 6,05 % H, 8,14 % N; nalezeno: 53,64 % C, 6,11 % H, 8,30 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,52 až 1,67 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 3,54 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,59 (3 H, s), 3,85 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,29 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,52 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 5,34 (1 H, s), 5,51 (1 H, bs), 7,78 (1 H, s), 8,46 (1 H, s).

3) Methyl-[3-{2-{3-(aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl}ethyl-karbamát] jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 230 až 231 °C. Pro $C_{18}H_{24}N_3O_4Cl_3$ vypočteno: 47,75 % C, 5,34 % H, 9,28 % N; nalezeno: 47,47 % C, 5,47 % H, 9,10 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 až 1,63 (2 H, m), 1,76 až 1,91 (2 H, m), 3,29 (2 H, q, J = 6,4 Hz), 3,47 (3 H, s), 3,91 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,12 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 7,44 (1 H, bs), 7,93 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 8,72 (3 H, bs).

Příklad 55

N-{2-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl}ethyl}-1-pyrrolidinkarboxamid jako hydrochlorid

1) N-{2-{4-Butoxy-6,7-dichlor-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo--2(1H)-isochinolinyl]ethyl}-1-pyrrolidinkarboxamid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 197 až 198 °C. Pro $C_{29}H_{30}N_4O_5Cl_2.1/2\ H_2O$ vypočteno: 58,59 % C, 5,26 % H, 9,42 % N; nalezeno: 58,58 % C, 5,54 % H, 9,32 % N. ^{1}H-NMR spektrum

($CDCl_3$) δ: 0,98 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,38 až 1,57 (2 H, m), 1,76 až 1,89 (6 H, m), 3,23 až 3,30 (4 H, m), 3,56 (2 H, q, J = 6,6 Hz), 3,89 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,53 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 5,08 (1 H, bs), 5,12 (2 H, s), 7,70 až 7,85 (5 H, m), 8,47 (1 H, s).

2) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-2-{2-(1-pyrrolidinylkarbonyl)amino}ethyl}--1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 161 až 162 °C. Pro $C_{26}H_{36}N_4O_5Cl_2$ vypočteno: 56,22 % C, 6,53 % H, 10,09 % N; nalezeno: 56,61 % C, 6,24 % H, 9,99 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,03 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,52 až 1,66 (2 H, m), 1,80 až 1,91 (8 H, m), 3,17 až 3,24 (4 H, m), 3,61 (2 H, q, J = 6,3 Hz), 3,88 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,32 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 4,53 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 5,09 (1 H, bs), 6,07 (1 H, bs), 7,81 (1 H, s), 8,44 (1 H, s).

3) N-{2-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichlor-1-oxo-2(1H)-isochinolinyl}ethyl}-1-pyrrolidinkarboxylová kyselina jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 190 až 192 °C. Pro $C_{21}H_{29}N_4O_3Cl_3.3/2\ H_2O$ vypočteno: 48,61 % C, 6,17 % H, 10,80 % N; nalezeno: 48,85 % C, 6,06 % H, 10,81 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 až 1,63 (2 H, m), 1,79 až 1,91 (6 H, m), 3,16 až 3,28 (6 H, m), 3,92 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,09 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,31 (2 H, bs), 6,80 (1 H, bs), 7,92 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 8,95 (3 H, bs).

Příklad 56

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentylbenzo{g}isochinolin-1(2H)-on jako hydrochlorid

1) Ethylester 4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydrobenzo{g}isochinolin-3-karboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 140 až 141,5 °C. Pro $C_{21}H_{23}NO_4$ vypočteno: 71,37 % C, 6,56 % H, 3,96 % N; nalezeno: 71,08 % C, 6,36 % H, 3,72 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,87 (9 H, s), 1,48 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,50 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,55 (2 H, bs), 7,59 až 7,69 (2 H, m), 8,05 až 8,12 (2 H, m), 8,67 (1 H, s), 9,03 (1 H, s), 11,11 (1 H, s).

2) Ethylester 4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydrobenzo{g}isochinolin-3-karboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (9 H, s), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,55 až 1,66 (2 H, m), 1,74 až 1,95 (2 H, m), 4,06 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2 H, bs), 4,46 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 7,52 až 7,67 (2 H, m), 7,98 až 8,09 (2 H, m), 8,24 (1 H, s), 9,05 (1 H, s).

3) 4-Butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydrobenzo{g}isochinolin-3-karboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 203 až 205 °C. Pro $C_{23}H_{27}NO_4$ vypočteno: 72,42 % C, 7,13 % H, 3,67 % N; nalezeno: 72,39 % C, 7,05 % H, 3,53 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (9 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,48 až 1,66 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 4,06 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,28 (2 H, bs), 7,55 až 7,67 (2 H, m), 7,74 až 7,82 (2 H, m), 8,03 až 8,08 (1 H, m), 8,89 (1 H, s).

4) 4-Butoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-benzo{g}isochinolin-1(2H)-on (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 147 až 148 °C. Pro $C_{23}H_{29}NO_3$ vypočteno: 75,17 % C, 7,95 % H, 3,81 % N; nalezeno: 75,12 % C, 8,10 % H, 3,65 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 1,08 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,56 až 1,75 (2 H, m), 1,86 až 1,99 (2 H, m), 2,73 (1 H, bs), 3,97 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,25 (2 H, bs), 4,92 (2 H, bs), 7,45 až 7,57 (2 H, m), 7,76 až 7,80 (1 H, m), 7,91 (1 H, s), 7,94 až 7,99 (1 H, m), 8,85 (1 H, s).

5) 4-Butoxy-3-chlormethyl-2-neopentyl-benzo{g}isochinolin-1(2H)-on (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,08 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,57 až 1,76 (2 H, m), 1,89 až 2,02 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,21 (2 H, bs), 4,95 (2 H, bs), 7,50 až 7,66 (2 H, m), 7,98 až 8,09 (2 H, m), 8,20 (1 H, s), 9,04 (1 H, s).

6) 2-{(4-Butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydrobenzo{g}isochinolin-3-yl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 244 až 245 °C. Pro $C_{31}H_{32}N_2O_4$ vypočteno: 74,98 % C, 6,50 % H, 5,64 % N; nalezeno: 74,73 % C, 6,58 % H, 5,60 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (9 H, s), 1,05 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,53 až 1,71 (2 H, m), 1,90 až 2,04 (2 H, m), 4,12 (2 H, bs), 4,15 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 5,14 (2 H, s), 7,48 až 7,64 (2 H, m), 7,68 až 7,83 (4 H, m), 7,96 až 8,06 (2 H, m), 8,21 (1 H, s), 9,01 (1 H, s).

7) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydrobenzo{g}isochinolin-3-yl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (9 H, s), 1,07 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,50 až 1,73 (2 H, m), 1,87 až 2,01 (2 H, m), 3,96 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2 H,

bs), 4,62 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,73 (1 H, bs), 7,48 až 7,64 (2 H, m), 7,94 až 8,06 (2 H, m), 8,11 (1 H, s), 9,00 (1 H, s).

8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentylbenzo{g}isochinolin-1(2H)-on jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 231 až 232 °C. Pro $C_{23}H_{31}N_2O_2Cl$ vypočteno: 68,55 % C, 7,55 % H, 6,95 % N; nalezeno: 68,30 % C, 7,80 % H, 7,02 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,56 až 1,67 (2 H, m), 1,90 až 1,97 (2 H, m), 4,05 (2 H, bs), 4,14 (2 H, bs), 4,30 (2 H, bs), 7,64 až 7,75 (2 H, m), 8,19 až 8,27 (2 H, m), 8,32 (1 H, s), 8,63 (3 H, bs), 8,99 (1 H, s).

Příklad 57

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-methoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butylester 4-hydroxy-2-neopentyl-6-fluor-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolin-3--karboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 130 až 131 °C. Pro $C_{19}H_{24}NO_4F$ vypočteno: 65,31 % C, 6,92 % H, 4,01 % N; nalezeno: 65,32 % C, 7,19 % H, 3,92 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,86 (9 H, s), 1,65 (9 H, s), 4,51 (2 H, bs), 7,30 až 7,40 (1 H, m), 7,74 (1 H, dd, J = 2,6 a 9,0 Hz), 8,46 (1 H, dd, J = 5,4 a 9,0 Hz), 10,68 (1 H, s).

2) *terc*-Butylester 4-butoxy-2-neopentyl-6-fluor-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolin-3-karboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 6,8 Hz), 1,49 až 1,60 (2 H, m), 1,63 (9 H, s), 1,73 až 1,86 (2 H, m), 3,96 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,00 (2 H,

bs), 7,18 až 7,27 (1 H, m), 7,35 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,4 Hz), 8,43 (1 H, dd, J = 5,4 a 8,8 Hz).

3) Roztok *terc*-butylesteru 4-butoxy-2-neopentyl-6-fluor-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolin-3-karboxylové kyseliny (6,08 g, 15 mmolů) v trifluoroctové kyselině (20 ml) se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak 4-butoxy-2-neopentyl-6-fluor-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolin-3-karboxylová kyselina (4,98 g, 95,0 %) jako krystaly. Teplota tání: 141 až 142 °C. Pro $C_{19}H_{24}NO_4F$ vypočteno: 65,31 % C, 6,92 % H, 4,01 % N; nalezeno: 65,38 % C, 6,86 % H, 3,90 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,48 až 1,60 (2 H, m), 1,76 až 1,87 (2 H, m), 4,02 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,23 (2 H, bs), 7,23 až 7,38 (2 H, m), 8,43 (1 H, dd, J = 5,5 a 9,1 Hz).

4) Roztok (8,68 g, 45 mmolů) 4-butoxy-2-neopentyl-6-fluor-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolin-3-karboxylové kyseliny (1,05 g, 3 mmoly) a 20% methoxidu sodného v methanolu byla zahříván pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a po okyselení směsi 1N kyselinou chlorovodíkovou byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi tetrahydrofuranu s diethyletherem. Získá se tak 4-butoxy-6-methoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolin-3-karboxylová kyselina (0,96 g, 88,9 %) jako krystaly. Teplota tání: 194 až 196 °C. Pro $C_{20}H_{27}NO_5$ vypočteno: 66,46 % C, 7,53 % H, 3,88 % N; nalezeno: 66,39 % C, 7,45 % H, 3,88 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,91 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,51 až 1,62 (2 H, m), 1,76 až 1,87 (2 H, m), 3,91 (3 H, s), 4,01 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,13 (2 H, bs), 6,91 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,08 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 8,17 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

5) 4-Butoxy-3-hydroxymethyl-6-methoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 124 až 125 °C. Pro $C_{20}H_{29}NO_4$ vypočteno: 69,14 % C, 8,41 % H, 4,03 % N; nalezeno: 69,06 % C, 8,41 % H, 3,96 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,56 až 1,67 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 3,01 (1 H, bs), 3,89 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,90 (3 H, s), 4,17 (2 H, bs), 4,85 (2 H, bs), 6,94 až 6,98 (2 H, m), 8,15 až 8,21 (1 H, m).

6) 4-Butoxy-3-chlormethyl-6-methoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,53 až 1,71 (2 H, m), 1,82 až 1,95 (2 H, m), 3,93 (3 H, s), 3,96 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,24 (2 H, bs), 4,88 (2 H, bs), 7,07 až 7,30 (2 H, m), 8,33 až 8,38 (1 H, m).

7) 2-{(4-Butoxy-6-methoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H--isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 145 až 146 °C. Pro $C_{28}H_{32}N_2O_5$ vypočteno: 70,57 % C, 6,77 % H, 5,88 % N; nalezeno: 70,60 % C, 6,83 % H, 5,93 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,51 až 1,66 (2 H, m), 1,82 až 1,96 (2 H, m), 3,92 (3 H, s), 4,03 (2 H, t, J = 6,7 Hz), 4,24 (2 H, bs), 5,07 (2 H, bs), 7,06 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 7,11 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,63 až 7,83 (4 H, m), 8,32 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

8) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-6-methoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 138,5 až 139 °C. Pro $C_{25}H_{38}N_2O_5$ vypočteno: 67,24 % C, 8,58 % H, 6,27 % N; nalezeno: 67,31 % C, 8,85 % H, 6,43 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:

0,99 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,51 až 1,64 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 3,87 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,93 (3 H, s), 4,11 (2 H, bs), 4,56 (2 H, t, J = 5,0 Hz), 4,68 (1 H, bs), 7,03 až 7,09 (2 H, m), 8,33 (1 H, d, J = 9,6 Hz).

9) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-methoxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 172 až 174 °C. Pro $C_{20}H_{31}N_2O_3Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 62,00 % C, 8,20 % H, 7,23 % N; nalezeno: 61,90 % C, 8,11 % H, 7,35 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 až 1,64 (2 H, m), 1,77 až 1,92 (2 H, m), 3,93 (3 H, s), 3,94 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,08 (2 H, bs), 4,23 (2 H, bs), 7,09 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,20 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 8,20 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,59 (3 H, bs).

Příklad 58

3-(Aminomethyl)-6-benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) 6-Benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolin-3-karboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 57 (4))

Teplota tání: 163 až 164 °C. Pro $C_{26}H_{31}NO_5$ vypočteno: 71,37 % C, 7,14 % H, 3,20 % N; nalezeno: 71,13 % C, 7,10 % H, 2,94 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,89 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,41 až 1,59 (2 H, m), 1,69 až 1,84 (2 H, m), 3,91 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,13 (2 H, bs), 5,17 (2 H, s), 7,01 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,18 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,0 Hz), 7,33 až 7,44 (5 H, m), 8,22 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

2) 6-Benzyloxy-4-butoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 95 až 95,5 °C. Pro $C_{26}H_{33}NO_4$ vypočteno: 73,73 % C, 7,85 % H, 3,31 % N; nalezeno: 73,44 % C, 7,77 % H, 3,38 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 až 1,64 (2 H, m), 1,73 až 1,86 (2 H, m), 2,57 (1 H, bs), 3,80 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,18 (2 H, bs), 4,84 (2 H, bs), 5,18 (2 H, s), 7,06 až 7,11 (2 H, m), 7,31 až 7,47 (5 H, m), 8,23 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

3) 6-Benzyloxy-4-butoxy-3-chlormethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (9 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 až 1,65 (2 H, m), 1,74 až 1,88 (2 H, m), 3,84 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,86 (2 H, bs), 5,21 (2 H, s), 7,12 až 7,48 (7 H, m), 8,36 (1 H, d, J = 9,2 Hz).

4) 2-{(6-Benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}--1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Pro $C_{34}H_{36}N_2O_5 . 1/2\ H_2O$ vypočteno: 72,71 % C, 6,64 % H, 4,99 % N; nalezeno: 72,74 % C, 6,42 % H, 5,26 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,00 (9 H, s), 1,39 až 1,58 (2 H, m), 1,64 až 1,89 (2 H, m), 3,92 (2 H, t, J = 6,7 Hz), 4,10 (2 H, bs), 5,06 (2 H, bs), 5,20 (2 H, s), 7,11 až 7,17 (2 H, m), 7,31 až 7,47 (5 H, m), 7,70 až 7,90 (4 H, m), 8,30 až 8,35 (1 H, m).

5) *terc*-Butyl-[(6-benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 114 až 115 °C. Pro $C_{31}H_{42}N_2O_5$ vypočteno: 71,42 % C, 8,10 % H, 5,36 % N; nalezeno: 71,34 % C, 8,40 % H, 5,39 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:

0,98 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,46 až 1,59 (2 H, m), 1,73 až 1,87 (2 H, m), 3,76 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2 H, bs), 4,54 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,66 (1 H, bs), 5,21 (2 H, s), 7,08 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,14 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,32 až 7,48 (5 H, m), 8,33 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

6) 3-(Aminomethyl)-6-benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 234 až 236 °C. Pro $C_{26}H_{35}N_2O_3Cl$ vypočteno: 68,03 % C, 7,69 % H, 6,10 % N; nalezeno: 67,96 % C, 7,64 % H, 5,93 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (9 H, s), 0,98 (3 H, t, J = 7,5 Hz), 1,45 až 1,56 (2 H, m), 1,71 až 1,82 (2 H, m), 3,84 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,07 (2 H, bs), 4,21 (2 H, bs), 5,33 (2 H, bs), 7,11 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,27 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,8 Hz), 7,34 až 7,50 (5 H, m), 8,19 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,52 (3 H, bs).

Příklad 59

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-hydroxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Suspenze *terc*-butyl-[(6-benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (2,61 g, 5 mmolů) a 5% paladia na uhlí (1,5 g) v tetrahydrofuranu (10 ml) a ethanolu (10 ml) se míchá pod atmosférou vodíku za teploty místnosti 2 hodiny. Po odfiltrování 5% paladia na uhlí se filtrát za sníženého tlaku zahustí. Zbytek byl překrystalován ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak *terc*-butyl-[(4-butoxy-6-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (4,98 g, 95,0 %) jako krystaly. Teplota tání: 195,5 až 197 °C. Pro $C_{24}H_{36}N_2O_5$ vypočteno: 66,64 % C, 8,39 % H, 6,48 % N; nalezeno: 66,57 % C, 8,58 % H, 6,49 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 0,99 (9 H, s), 1,45 (9 H, s), 1,46 až 1,55 (2 H, m), 1,72 až 1,81 (2 H, m), 3,82 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,11 (2

H, bs), 4,56 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,78 (1 H, bs), 7,06 až 7,11 (2 H, m), 8,26 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 8,79 (1 H, bs).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-hydroxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 264 až 266 °C. Pro $C_{19}H_{29}N_2O_3Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 61,11 % C, 7,96 % H, 7,50 % N; nalezeno: 61,22 % C, 7,77 % H, 7,56 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,50 až 1,61 (2 H, m), 1,77 až 1,92 (2 H, m), 3,89 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,05 (2 H, bs), 4,20 (2 H, bs), 7,03 až 7,08 (2 H, m), 8,11 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,50 (1 H, s), 10,67 (1 H, bs).

Příklad 60

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-6-propoxy-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[(4-butoxy-6-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,52 g, 1,2 mmolu), 1-brompropanu (0,16 ml, 1,2 mmolu) a uhličitanu draselného (0,16 g, 1,2 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 12 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[(4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-6-propoxy-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,50 g, 89,3 %) jako amorfní látka. Pro $C_{27}H_{42}N_2O_5.1/4\ H_2O$ vypočteno: 67,68 % C, 8,94 % H, 5,85 % N; nalezeno: 67,87 % C, 8,89 % H, 5,95 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,08 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,50 až 1,65 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (4 H, m), 3,83 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,01 (2 H, bs), 4,04 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,55 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,67 (1 H, bs), 7,02 až 7,08 (2 H, m), 8,31 (1 H, d, J = 9,6 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-6-propoxy-1(2H)-1-oxo-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 202 až 204 °C. Pro $C_{22}H_{35}N_2O_3Cl$ vypočteno: 64,29 % C, 8,58 % H, 6,82 % N; nalezeno: 64,05 % C, 8,29 % H, 6,64 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,53 až 1,63 (2 H, m), 1,72 až 1,86 (4 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,07 (2 H, bs), 4,10 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,23 (2 H, bs), 7,07 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 7,19 (1 H, dd, J = 2,5 a 8,8 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,51 (3 H, bs).

Příklad 61

3-(Aminomethyl)-4,6-dibutoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[(4,6-dibutoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 60 (1))

Pro $C_{28}H_{44}N_2O_5$ vypočteno: 68,82 % C, 9,08 % H, 5,73 % N; nalezeno: 68,66 % C, 8,87 % H, 5,54 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,51 až 1,64 (4 H, m), 1,77 až 1,90 (4 H, m), 3,86 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,08 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,56 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,67 (1 H, bs), 7,02 až 7,08 (2 H, m), 8,32 (1 H, d, J = 9,4 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4,6-dibutoxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 184 až 186 °C. Pro $C_{23}H_{37}N_2O_3Cl.3/4\ H_2O$ vypočteno: 63,00 % C, 8,85 % H, 6,39 % N; nalezeno: 62,85 % C, 8,88 % H, 6,14 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (9 H, s), 0,96 (3 H, t, J = 7,8 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,42 až 1,60 (4 H, m), 1,63 až 1,92 (4 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,11 (2 H, bs), 4,15 (2 H,

t, J = 6,5 Hz), 4,23 (2 H, bs), 7,07 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,18 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,57 (3 H, bs).

Příklad 62

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-6-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 60 (1))

Pro $C_{27}H_{42}N_2O_6$ vypočteno: 66,10 % C, 8,63 % H, 5,71 % N; nalezeno: 66,22 % C, 8,59 % H, 5,41 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,52 až 1,64 (2 H, m), 1,78 až 1,89 (2 H, m), 3,49 (3 H, s), 3,80 až 3,88 (4 H, m), 4,20 (2 H, bs), 4,22 až 4,25 (2 H, m), 4,55 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,66 (1 H, bs), 7,08 až 7,13 (2 H, m), 8,30 až 8,35 (1 H, m).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 188 až 189 °C. Pro $C_{22}H_{35}N_2O_4Cl$ vypočteno: 61,89 % C, 8,26 % H, 6,56 % N; nalezeno: 61,55 % C, 8,34 % H, 6,59 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,51 až 1,62 (2 H, m), 1,77 až 1,88 (2 H, m), 3,33 (3 H, s), 3,71 až 3,75 (2 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,07 (2 H, bs), 4,25 až 4,30 (4 H, m), 7,09 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,21 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,55 (3 H, bs).

Příklad 63

3-(Aminomethyl)-7-benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Roztok 5-benzyloxy-2-(ethoxykarbonyl)benzoové kyseliny (21,86 g, 120 mmolů), ethylesteru 2-(neopentylamino)octové kyseliny (20,79 g, 120 mmolů), hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (28,76 g, 150 mmolů) a 1-hydroxybenzotriazolu (22,97 g, 150 mmolů) v N,N-dimethylformamidu (200 ml) se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v N,N-dimethylformamidu (300 ml) a k tomuto roztoku se přidá uhličitan draselný (33,17 g, 240 mmolů) a benzylbromid (35,7 ml, 300 mmolů). Tato směs se míchá za teploty místnosti 12 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v ethanolu (50 ml) a k výslednému roztoku se přidá 20% ethanolický roztok ethoxidu sodného (34,04 g, 100 mmolů). Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Získaná reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové (150 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu a složka eluovaná jako první byla zahuštěna. Získá se tak ethylester 7-benzyloxy-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny jako olej. K roztoku získaného ethylesteru 7-benzyloxy-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (3,26 g, 8 mmolů), 1-butanolu (1,1 ml, 12 mmolů) a tributylfosfinu (4,0 ml, 16 mmolů) v tetrahydrofuranu (30 ml) se přidá 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin (4,04 g, 16 mmolů) a směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 7-benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (3,61 g, 97,0 %)

jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,43 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,51 až 1,66 (2 H, m), 1,73 až 1,87 (2 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,42 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 5,20 (2 H, bs), 7,34 až 7,50 (6 H, m), 7,73 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 2,6 Hz).

2) 7-Benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolin-3-karboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 57 (4))

Pro $C_{26}H_{31}NO_5$ vypočteno: 71,37 % C, 7,14 % H, 3,20 % N; nalezeno: 71,11 % C, 7,35 % H, 3,08 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,91 (9 H, s), 0,95 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,44 až 1,59 (2 H, m), 1,74 až 1,89 (2 H, m), 4,00 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,35 (2 H, bs), 5,20 (2 H, s), 7,31 až 7,51 (6 H, m), 7,60 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (1 H, d, J = 2,6 Hz).

3) 7-Benzyloxy-4-butoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 156,5 až 157 °C. Pro $C_{26}H_{33}NO_4$ vypočteno: 73,73 % C, 7,85 % H, 3,31 % N; nalezeno: 73,76 % C, 7,62 % H, 3,42 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 až 1,64 (2 H, m), 1,76 až 1,90 (2 H, m), 2,57 (1 H, bs), 3,87 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,23 (2 H, bs), 4,86 (2 H, bs), 5,17 (2 H, s), 7,25 až 7,51 (6 H, m), 7,59 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,82 (1 H, d, J = 2,2 Hz).

4) 7-Benzyloxy-4-butoxy-3-chlormethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,54 až 1,69 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,17 (2 H, bs), 4,90 (2 H, bs), 5,20 (2 H, s), 7,33 až 7,50 (6 H, m), 7,69 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 2,4 Hz).

5) 2-{(7-Benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}--1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 120 až 121 °C. Pro $C_{34}H_{36}N_2O_5$ vypočteno: 73,89 % C, 6,57 % H, 5,07 % N; nalezeno: 73,77 % C, 6,28 % H, 5,29 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,02 (9 H, s), 1,44 až 1,62 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 4,02 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,06 (2 H, bs), 5,08 (2 H, bs), 5,18 (2 H, s), 7,30 až 7,50 (6 H, m), 7,67 až 7,90 (5 H, m), 7,93 (1 H, d, J = 2,6 Hz).

6) *terc*-Butyl-[(7-benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 122 až 123 °C. Pro $C_{31}H_{42}N_2O_5$ vypočteno: 71,42 % C, 8,10 % H, 5,36 % N; nalezeno: 71,31 % C, 8,19 % H, 5,39 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,46 až 1,64 (2 H, m), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 3,86 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,17 (2 H, bs), 4,56 (2 H, t, J = 5,2 Hz), 4,65 (1 H, bs), 5,19 (2 H, s), 7,30 až 7,50 (6 H, m), 7,64 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,93 (1 H, d, J = 2,6 Hz).

7) 3-(Aminomethyl)-7-benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isochinolin jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 202 až 204 °C. Pro $C_{26}H_{35}N_2O_3Cl.H_2O$ vypočteno: 65,46 % C, 7,82 % H, 5,87 % N; nalezeno: 65,57 % C, 7,47 % H, 5,49 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 až 1,60 (2 H, m), 1,76 až 1,91 (2 H, m), 3,92 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,08 (2 H, bs), 4,23 (2 H, bs), 5,27 (2 H, s), 7,31 až 7,55 (6 H, m), 7,74 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 8,51 (3 H, bs).

Příklad 64

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-hydroxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-7-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 59 (1))

Teplota tání: 237 až 238 °C. Pro $C_{24}H_{36}N_2O_5$ vypočteno: 66,64 % C, 8,39 % H, 6,48 % N; nalezeno: 66,54 % C, 8,41 % H, 6,36 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,88 (9 H, s), 0,96 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,40 (2 H, m), 1,44 až 1,59 (9 H, s), 1,40 až 1,55 (2 H, m), 1,69 až 1,79 (2 H, m), 3,80 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,94 (2 H, bs), 4,39 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 7,21 (1 H, bs), 7,24 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,4 Hz), 7,56 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,58 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 10,15 (1 H, s).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-hydroxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 238 až 239 °C. Pro $C_{19}H_{29}N_2O_3Cl$ vypočteno: 61,86 % C, 7,92 % H, 7,59 % N; nalezeno: 61,80 % C, 7,84 % H, 7,52 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (9 H, s), 0,98 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 až 1,63 (2 H, m), 1,75 až 1,89 (2 H, m), 3,91 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,08 (2 H, bs), 4,20 (2 H, bs), 7,31 (1 H, dd, J = 2,8 a 8,6 Hz), 7,62 (1 H, d, J = 2,8 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,43 (3 H, bs), 10,33 (1 H, s).

Příklad 65

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-methoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-7-methoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 60 (1))

Teplota tání: 171 až 172 °C. Pro $C_{25}H_{38}N_2O_5.1/4\ H_2O$ vypočteno: 66,57 % C, 8,60 % H, 6,21 % N; nalezeno: 66,65 % C, 8,77 % H, 6,15 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,51 až 1,66 (2 H, m), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 3,86 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,93 (3 H, s), 4,14 (2 H, bs), 4,56 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 4,66 (1 H, bs), 7,28 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,63 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,82 (1 H, d, J = 2,6 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-methoxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 210 až 212 °C. Pro $C_{20}H_{31}N_2O_3Cl$ vypočteno: 62,00 % C, 8,20 % H, 7,23 % N; nalezeno: 61,97 % C, 8,07 % H, 7,28 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 až 1,64 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,92 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,10 (2 H, bs), 4,23 (2 H, bs), 7,45 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,70 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,73 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,52 (3 H, bs).

Příklad 66

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-ethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-7-ethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 60 (1))

Teplota tání: 140 až 142 °C. Pro $C_{26}H_{40}N_2O_5$ vypočteno: 67,80 % C, 8,75 % H, 6,08 % N; nalezeno: 67,57 % C, 8,51 % H, 6,10 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,44 (9 H, s), 1,45 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,49 až 1,67 (2 H, m), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 3,85 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,11 (2 H, bs), 4,16 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,56 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,65 (1 H, bs), 7,27 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 7,62 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,80 (1 H, d, J = 2,4 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-ethoxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Pro $C_{21}H_{33}N_2O_3Cl.1/2\ H_2O$ vypočteno: 62,13 % C, 8,44 % H, 6,90 % N; nalezeno: 62,21 % C, 8,40 % H, 7,15 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,38 (3 H, t, J = 6,8 Hz), 1,49 až 1,60 (2 H, m), 1,69 až 1,92 (2 H, m), 3,92 (2 H, bs), 4,12 až 4,22 (6 H, m), 7,44 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,62 až 7,75 (2 H, m), 8,54 (3 H, bs).

Příklad 67

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-7-propoxy-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-7-propoxy-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 60 (1))

Teplota tání: 143,5 až 144,5 °C. Pro $C_{27}H_{42}N_2O_5$ vypočteno: 68,32 % C, 8,92 % H, 5,90 % N; nalezeno: 68,30 % C, 8,95 % H, 6,02 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,06 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,51 až 1,65 (2 H, m), 1,76 až 1,92 (4 H, m), 3,85 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,06 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,09 (2 H, bs), 4,56 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 4,62 (1 H, bs), 7,28 (1 H, dd, J = 2,7 a 8,8 Hz), 7,62 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,80 (1 H, d, J = 2,7 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-7-propoxy-1(2H)-1-oxo-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 216 až 218 °C. Pro $C_{22}H_{35}N_2O_3Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 63,60 % C, 8,61 % H, 6,74 % N; nalezeno: 63,84 % C, 8,67 % H, 6,80 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 až 1,70 (2 H, m), 1,73 až 1,90 (4 H, m), 3,92 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,07 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,10 (2 H, bs), 4,23 (2 H, bs), 7,45 (1 H, dd, J = 2,8 a 8,8 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 2,8 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,51 (3 H, bs).

Příklad 68

3-(Aminomethyl)-4,7-dibutoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-7-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 60 (1))

Pro $C_{28}H_{44}N_2O_5$ vypočteno: 68,82 % C, 9,08 % H, 5,73 % N; nalezeno: 68,79 % C, 9,34 % H, 5,72 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,00 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,46 až 1,64 (4 H, m), 1,74 až 1,89 (4 H, m), 3,85 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,07 (2 H, bs), 4,10 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,55 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 4,61 (1 H, bs), 7,28 (1 H, dd, J = 2,8 a 8,8 Hz), 7,62 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,80 (1 H, d, J = 2,8 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4,7-dibutoxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 192,5 až 193 °C. Pro $C_{23}H_{37}N_2O_3Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 64,32 % C, 8,80 % H, 6,52 % N; nalezeno: 64,38 % C, 8,83 % H, 6,49 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (9 H, s), 0,95 až 1,02 (6 H, m), 1,41 až 1,60 (4 H, m), 1,68 až 1,87 (4 H, m), 3,92 (2 H, t, J = 6,1 Hz), 4,11 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,23 (2 H, bs), 7,44 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,54 (3 H, bs).

Příklad 69

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-5,6-dimethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Roztok ethylesteru 6-formyl-2,3-dimethoxybenzoové kyseliny (5,24 g, 22 mmolů), dihydrogenfosforečnanu sodného (3,60 g, 30 mmolů) a 2-methyl-2-butenu (10,3 ml,

96,8 mmolů) v *terc*-butanolu (20 ml), tetrahydrofuranu (20 ml) a vodě (20 ml) se míchá za teploty místnosti 10 minut. K získané směsi se přidá chloritan sodný (6,76 g, 74,8 mmolů) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak 2-(ethoxykarbonyl)-3,4-dimethoxybenzoová kyselina (4,51 g, 80,7 %) jako krystaly. Teplota tání: 148 až 149 °C. Pro $C_{12}H_{14}O_6$ vypočteno: 56,69 % C, 5,55 % H; nalezeno: 56,52 % C, 5,64 % H. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,38 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,87 (3 H, s), 3,95 (3 H, s), 4,43 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) Roztok 2-(ethoxykarbonyl)-3,4-dimethoxybenzoové kyseliny (4,45 g, 17,5 mmolu), ethylesteru 2-(neopentylamino)octové kyseliny (3,47 g, 20 mmolů) a 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu jako hydrochloridu (3,83 g, 20 mmolů) v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v ethanolu (50 ml). K tomuto roztoku se přidá 20% ethanolický roztok ethoxidu sodného (34,04 g, 100 mmolů). Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Výsledná reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové (150 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 5,6-dimethoxy-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (3,21 g, 50,6 %) jako olej. Pro $C_{19}H_{25}NO_6.1/2\ H_2O$ vypočteno: 61,28 % C, 7,04 % H, 3,76 % N; nalezeno: 61,61 % C, 6,67 % H, 3,85 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,90 (9 H, s), 1,43 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,01 (3 H, s), 4,04 (3 H, s), 4,21 (2 H, bs), 4,44 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,24 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 9,56 (1 H, s).

(3) Ethylester 4-butoxy-5,6-dimethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

Teplota tání: 70 až 71 °C. Pro $C_{23}H_{33}NO_6$ vypočteno: 65,85 % C, 7,93 % H, 3,34 % N; nalezeno: 65,64 % C, 7,79 % H, 3,45 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (9 H, s), 0,96 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,34 až 1,52 (5 H, m), 1,65 až 1,80 (2 H, m), 3,63 (3 H, s), 3,89 až 3,96 (4 H, m), 4,00 (3 H, s), 4,42 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,19 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

4) 4-Butoxy-5,6-dimethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 144 až 145,5 °C. Pro $C_{21}H_{29}NO_6.1/4\ H_2O$ vypočteno: 63,70 % C, 7,51 % H, 3,54 % N; nalezeno: 63,81 % C, 7,28 % H, 3,60 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,91 (9 H, s), 0,95 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,37 až 1,52 (2 H, m), 1,72 až 1,86 (2 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,89 až 3,97 (2 H, m), 4,00 (3 H, s), 4,10 (2 H, bs), 7,22 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 8,27 (1 H, d, J = 8,9 Hz).

5) 4-Butoxy-5,6-dimethoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 140 až 141 °C. Pro $C_{21}H_{31}NO_5.1/4\ H_2O$ vypočteno: 66,03 % C, 8,31 % H, 3,67 % N; nalezeno: 66,13 % C, 8,22 % H, 3,77 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 až 1,64 (2 H, m), 1,75 až 1,80 (2 H, m), 2,39 (1 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,86 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 3,98 (3 H, s), 4,17 (2 H, bs), 4,86 (2 H, bs), 7,11 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,20 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

6) 4-Butoxy-3-chlormethyl-5,6-dimethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 až 1,64 (2 H, m), 1,76 až 1,87 (2 H, m), 3,85 (3 H, s), 3,89 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,99 (3 H, s), 4,12 (2 H, bs), 4,92 (2 H, bs), 7,24 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

7) 2-{(4-Butoxy-5,6-dimethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}--1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 122 až 123 °C. Pro $C_{29}H_{34}N_2O_6$ vypočteno: 68,76 % C, 6,76 % H, 5,53 % N; nalezeno: 68,72 % C, 6,71 % H, 5,58 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 0,99 (9 H, s), 1,41 až 1,53 (2 H, m), 1,75 až 1,89 (2 H, m), 3,86 (3 H, s), 3,94 až 3,95 (4 H, m), 3,99 (3 H, s), 5,13 (2 H, bs), 7,15 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,67 až 7,84 (4 H, m), 8,25 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

8) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-5,6-dimethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6)).

Pro $C_{26}H_{40}N_2O_6$ vypočteno: 65,52 % C, 8,46 % H, 5,88 % N; nalezeno: 65,17 % C, 8,30 % H, 5,89 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,46 až 1,55 (2 H, m), 1,74 až 1,84 (2 H, m), 3,80 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,85 (3 H, s), 3,99 (3 H, s), 4,14 (2 H, bs), 4,56 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,67 (1 H, bs), 7,15 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,26 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

9) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-5,6-dimethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 156 až 157 °C. Pro $C_{21}H_{33}N_2O_4Cl$ vypočteno: 61,08 % C, 8,05 % H, 6,78 % N; nalezeno: 60,71 % C, 8,05 % H, 6,78 % N. ^{1}H-NMR spektrum

(DMSO-d_6) δ: 0,88 (9 H, s), 0,97 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 až 1,54 (2 H, m), 1,76 až 1,83 (2 H, m), 3,76 (3 H, s), 3,79 (2 H, bs), 3,94 (3 H, s), 4,07 (2 H, bs), 4,22 (2 H, s), 7,40 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,11 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,52 (3 H, bs).

Příklad 70

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dimethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) 2-(Ethoxykarbonyl)-4,5-dimethoxybenzoová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 69 (1))

Teplota tání: 130 až 131 °C. Pro $C_{12}H_{14}O_6 . 1/4\ H_2O$ vypočteno: 55,70 % C, 5,65 % H; nalezeno: 56,06 % C, 5,53 % H. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,39 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,98 (6 H, s), 4,40 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,22 (1 H, s), 7,50 (1 H, s), 8,01 (1 H, s).

2) Ethylester 6,7-dimethoxy-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 69 (2))

Pro $C_{19}H_{25}NO_6$ vypočteno: 62,80 % C, 6,93 % H, 3,85 % N; nalezeno: 62,58 % C, 6,89 % H, 3,82 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,85 (9 H, s), 1,47 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,04 (6 H, s), 4,47 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,55 (2 H, bs), 7,49 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 11,04 (1 H, s).

3) Ethylester 4-butoxy-6,7-dimethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 až 1,67 (2 H, m), 1,74 až 1,87 (2 H, m), 3,96 (2 H, t, J = 6,4 Hz),

4,01 (3 H, s), 4,02 (3 H, s), 4,14 (2 H, bs), 4,42 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 7,15 (1 H, s), 7,83 (1 H, s).

4) 4-Butoxy-6,7-dimethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 209 až 210 °C. Pro $C_{21}H_{29}NO_6$ vypočteno: 64,43 % C, 7,47 % H, 3,58 % N; nalezeno: 64,14 % C, 7,34 % H, 3,46 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,91 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,44 až 1,65 (2 H, m), 1,74 až 1,88 (2 H, m), 3,92 (3 H, s), 4,03 až 4,18 (7 H, m), 6,60 (1 H, s), 7,31 (1 H, s).

5) 4-Butoxy-6,7-dimethoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 142 až 143 °C. Pro $C_{21}H_{31}NO_5.1/4\ H_2O$ vypočteno: 66,03 % C, 8,31 % H, 3,67 % N; nalezeno: 66,32 % C, 8,46 % H, 3,83 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (9 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,55 až 1,67 (2 H, m), 1,77 až 1,87 (2 H, m), 3,65 (1 H, bs), 3,80 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,95 (3 H, s), 4,02 (3 H, s), 4,22 (2 H, bs), 4,84 (2 H, bs), 6,76 (1 H, s), 7,57 (1 H, s).

6) 4-Butoxy-3-chlormethyl-6,7-dimethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,58 až 1,73 (2 H, m), 1,82 až 1,93 (2 H, m), 3,97 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,02 (6 H, s), 4,21 (2 H, bs), 4,90 (2 H, bs), 7,12 (1 H, s), 7,82 (1 H, s).

7) 2-{(4-Butoxy-6,7-dimethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}--1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 210 až 212 °C. Pro $C_{29}H_{34}N_2O_6$ vypočteno: 68,76 % C, 6,76 % H, 5,53 % N; nalezeno: 68,61 % C, 6,65 % H, 5,55 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,02 (9 H, s), 1,49 až 1,67 (2 H, m), 1,82 až 1,96 (2 H, m), 3,99 (3 H, s), 4,00 (3 H, s), 4,03 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,10 (2 H, bs), 5,07 (2 H, s), 7,13 (1 H, s), 7,68 až 7,83 (5 H, m).

8) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-6,7-dimethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 197 až 198 °C. Pro $C_{26}H_{40}N_2O_6.1/2\ H_2O$ vypočteno: 64,31 % C, 8,51 % H, 5,77 % N; nalezeno: 64,68 % C, 8,43 % H, 5,62 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,55 až 1,70 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 3,86 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 (3 H, s), 4,05 (3 H, s), 4,10 (2 H, bs), 4,56 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,80 (1 H, bs), 7,03 (1 H, s), 7,77 (1 H, s).

9) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dimethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 231 až 233 °C. Pro $C_{21}H_{33}N_2O_4Cl.H_2O$ vypočteno: 58,53 % C, 8,19 % H, 6,50 % N; nalezeno: 58,77 % C, 8,23 % H, 6,61 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,53 až 1,65 (2 H, m), 1,77 až 1,88 (2 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,94 (3 H, s), 3,95 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 4,09 (2 H, bs), 4,22 (2 H, s), 7,10 (1 H, s), 7,65 (1 H, s), 8,56 (3 H, bs).

Příklad 71

5-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-neopentylthieno[2,3-c]pyridin-7(6H)-on jako hydrochlorid

1) 3-(Ethoxykarbonyl)-2-thiofenkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 69 (1))

Teplota tání: 80 až 81 °C. Pro $C_8H_8O_4S$ vypočteno: 47,99 % C, 4,03 % H; nalezeno: 47,91 % C, 3,79 % H. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,46 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 4,50 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 7,57 (1 H, d, J = 5,3 Hz), 7,63 (1 H, d, J = 5,3 Hz).

2) Ethylester 4-hydroxy-6-neopentyl-7-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 69 (2))

Teplota tání: 95,5 až 97 °C. Pro $C_{15}H_{19}NO_4S$ vypočteno: 58,23 % C, 6,19 % H, 4,53 % N; nalezeno: 58,12 % C, 6,01 % H, 4,48 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,85 (9 H, s), 1,46 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,47 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,53 (2 H, bs), 7,55 (1 H, d, J = 5,1 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 5,1 Hz), 10,66 (1 H, s).

3) Ethylester 4-butoxy-6-neopentyl-7-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

Teplota tání: 74 až 74,5 °C. Pro $C_{19}H_{27}NO_4S$ vypočteno: 62,44 % C, 7,45 % H, 3,83 % N; nalezeno: 62,48 % C, 7,70 % H, 3,89 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,49 až 1,60 (2 H, m), 1,70 až 1,84 (2 H, m), 4,00 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,41 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,32 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 5,2Hz).

4) 4-Butoxy-6-neopentyl-7-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-5-karboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 111 až 112 °C. Pro $C_{17}H_{23}NO_4S$ vypočteno: 60,51 % C, 6,87 % H, 4,15 % N; nalezeno: 60,53 % C, 6,87 % H, 4,29 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (9 H, s), 0,98 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,43 až 1,61 (2 H, m), 1,74 až 1,84 (2 H, m), 4,08 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,31 (2 H, bs), 5,98 (1 H, bs), 7,34 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 7,75 (1 H, d, J = 5,2 Hz).

5) 4-Butoxy-5-hydroxymethyl-6-neopentylthieno[2,3-c]pyridin-7(6 H)-on (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 110 až 111 °C. Pro $C_{17}H_{25}NO_3S$ vypočteno: 63,13 % C, 7,79 % H, 4,33 % N; nalezeno: 63,11 % C, 7,59 % H, 4,44 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 až 1,68 (2 H, m), 1,76 až 1,89 (2 H, m), 3,98 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,22 (2 H, bs), 4,86 (2 H, bs), 7,24 (1 H, d, J = 5,4 Hz), 7,62 (1 H, d, J = 5,4 Hz).

6) 4-Butoxy-5-chlormethyl-6-neopentylthieno[2,3-c]pyridin-7(6H)-on (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,52 až 1,63 (2 H, m), 1,78 až 1,88 (2 H, m), 4,01 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,20 (2 H, bs), 4,89 (2 H, bs), 7,30 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 7,69 (1 H, d, J = 5,2 Hz).

7) 2-{(4-Butoxy-6-neopentyl-7-oxo-6,7-dihydrothieno{2,3-c}pyridin-5-yl)methyl}-1H--isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 118 až 119 °C. Pro $C_{25}H_{28}N_2O_4S$ vypočteno: 66,35 % C, 6,24 % H, 6,19 % N; nalezeno: 66,26 % C, 6,17 % H, 6,27 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:

0,99 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,03 (9 H, s), 1,41 až 1,60 (2 H, m), 1,76 až 1,91 (2 H, m), 4,08 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,14 (2 H, bs), 5,08 (2 H, s), 7,30 (1 H, d, J = 5,0 Hz), 7,67 (1 H, d, J = 5,0 Hz), 7,69 až 7,84 (4 H, m).

8) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-6-neopentyl-7-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-5-yl)methyl-karbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 131 až 131,5 °C. Pro $C_{22}H_{34}N_2O_4S$ vypočteno: 62,53 % C, 8,11 % H, 6,63 % N; nalezeno: 62,47 % C, 8,13 % H, 6,63 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,44 (9 H, s), 1,46 až 1,68 (2 H, m), 1,75 až 1,89 (2 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,17 (2 H, bs), 4,56 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,70 (1 H, bs), 7,27 (1 H, d, J = 5,5 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 5,5 Hz).

9) 5-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-neopentylthieno[2,3-c]pyridin-7(6H)-on jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Pro $C_{17}H_{27}N_2O_2ClS.1/4\ H_2O$ vypočteno: 56,18 % C, 7,63 % H, 7,71 % N; nalezeno: 56,01 % C, 7,64 % H, 7,67 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (9 H, s), 0,97 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 až 1,56 (2 H, m), 1,73 až 1,83 (2 H, m), 4,01 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,13 (2 H, bs), 4,23 (2 H, bs), 7,47 (1 H, d, J = 5,1 Hz), 8,16 (1 H, d, J = 5,1 Hz), 8,53 (3 H, bs).

Příklad 72

6-(Aminomethyl)-7-butoxy-5-neopentylthieno[3,2-c]pyridin-4(5H)-on jako hydrochlorid

1) 2-(Ethoxykarbonyl)-3-thiofenkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 69 (1))

Teplota tání: 94 až 95 °C. Pro $C_8H_8O_4S$ vypočteno: 47,99 % C, 4,03 % H; nalezeno: 47,91 % C, 3,79 % H. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,28 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 4,28 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 7,32 (1 H, d, J = 5,1 Hz), 7,89 (1 H, d, J = 5,1 Hz).

2) Ethylester 7-hydroxy-5-neopentyl-4-oxo-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-6-karboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 69 (2))

Teplota tání: 110 až 111 °C. Pro $C_{15}H_{19}NO_4S$ vypočteno: 58,23 % C, 6,19 % H, 4,53 % N; nalezeno: 58,28 % C, 6,19 % H, 4,50 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,86 (9 H, s), 1,47 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,48 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,58 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 10,62 (1 H, s).

3) Ethylester 7-butoxy-5-neopentyl-4-oxo-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-6-karboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,5 Hz), 1,43 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,43 až 1,61 (2 H, m), 1,70 až 1,84 (2 H, m), 4,07 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,41 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,41 (1 H, d, J = 5,3 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 5,3 Hz).

4) 7-Butoxy-5-neopentyl-4-oxo-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-6-karboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 137 až 138 °C. Pro $C_{17}H_{23}NO_4S$ vypočteno: 60,51 % C, 6,87 % H, 4,15 % N; nalezeno: 60,66 % C, 6,86 % H, 4,10 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,93 (9 H, s), 0,98 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,43 až 1,61 (2 H, m), 1,72 až 1,86 (2 H, m), 4,14 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,21 (2 H, bs), 6,83 (1 H, bs), 7,44 (1 H, d, J = 5,3 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 5,3Hz).

5) 7-Butoxy-6-hydroxymethyl-5-neopentylthieno[3,2-c]pyridin-4(5H)-on (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 102 až 103 °C. Pro $C_{17}H_{25}NO_3S.1/2\ H_2O$ vypočteno: 61,42 % C, 7,88 % H, 4,21 % N; nalezeno: 61,39 % C, 7,61 % H, 4,36 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,47 až 1,66 (2 H, m), 1,75 až 1,89 (2 H, m), 3,10 (1 H, bs), 4,04 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,15 (2 H, bs), 4,83 (2 H, bs), 7,22 až 7,26 (1 H, m), 7,52 až 7,56 (1 H, m).

6) 7-Butoxy-6-chlormethyl-5-neopentylthieno[3,2-c]pyridin-4(5H)-on (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,52 až 1,63 (2 H, m), 1,77 až 1,88 (2 H, m), 4,08 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,87 (2 H, bs), 7,35 (1 H, d, J = 5,5 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 5,5 Hz).

7) 2-{(7-Butoxy-5-neopentyl-4-oxo-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-6-yl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 136 až 137 °C. Pro $C_{25}H_{28}N_2O_4S$ vypočteno: 66,35 % C, 6,24 % H, 6,19 % N; nalezeno: 66,27 % C, 6,14 % H, 6,22 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:

0,99 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,02 (9 H, s), 1,45 až 1,60 (2 H, m), 1,76 až 1,90 (2 H, m), 4,14 (2 H, bs), 4,16 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 5,07 (2 H, s), 7,29 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 7,69 až 7,83 (4 H, m).

8) *terc*-Butyl-[(7-butoxy-5-neopentyl-4-oxo-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-6-yl)methyl-karbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 141 až 142 °C. Pro $C_{22}H_{34}N_2O_4S$ vypočteno: 62,53 % C, 8,11 % H, 6,63 % N; nalezeno: 62,50 % C, 8,08 % H, 6,66 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,44 (9 H, s), 1,49 až 1,64 (2 H, m), 1,74 až 1,88 (2 H, m), 4,00 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,56 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 4,70 (1 H, bs), 7,29 (1 H, d, J = 5,1 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 5,1 Hz).

9) 6-(Aminomethyl)-7-butoxy-5-neopentylthieno[3,2-c]pyridin-4(5H)-on jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 204 až 206 °C. Pro $C_{17}H_{27}N_2O_2ClS$ vypočteno: 56,89 % C, 7,58 % H, 7,80 % N; nalezeno: 56,98 % C, 7,46 % H, 7,61 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (9 H, s), 0,98 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,44 až 1,59 (2 H, m), 1,71 až 1,92 (2 H, m), 4,07 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,09 (2 H, bs), 4,24 (2 H, d, J = 5,3 Hz), 7,56 (1 H, d, J = 5,3 Hz), 7,77 (1 H, d, J = 5,3 Hz), 8,58 (3 H, bs).

Příklad 74

3-(Aminomethyl)-6-brom-4-butoxy-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6-brom-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 74 až 75 °C. Pro $C_{16}H_{18}NO_4Br$ vypočteno: 52,19 % C, 4,93 % H, 3,80 % N; nalezeno: 52,15 % C, 4,89 % H, 3,85 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:

0,82 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,78 až 1,88 (1 H, m), 4,39 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,49 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,78 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,4 Hz), 8,30 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,31 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 11,14 (1 H, s).

2) Ethylester 6-brom-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

Teplota tání: 88 až 89 °C. Pro $C_{20}H_{26}NO_4Br$ vypočteno: 56,61 % C, 6,18 % H, 3,30 % N; nalezeno: 56,64 % C, 6,13 % H, 3,38 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,90 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,44 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,48 až 1,63 (2 H, m), 1,72 až 1,83 (2 H, m), 2,05 až 2,19 (1 H, m), 3,88 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 3,95 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,46 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,65 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,88 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

3) 6-Brom-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 177 až 178 °C. Pro $C_{18}H_{22}NO_4Br$ vypočteno: 54,56 % C, 5,60 % H, 3,53 % N; nalezeno: 54,57 % C, 5,63 % H, 3,57 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 až 1,63 (2 H, m), 1,75 až 1,89 (2 H, m), 2,07 až 2,23 (1 H, m), 4,01 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,02 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 6,81 (1 H, bs), 7,65 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,6 Hz), 7,81 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,23 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

4) 6-Brom-4-butoxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 92 až 93 °C. Pro $C_{18}H_{24}NO_3Br.1/2\ H_2O$ vypočteno: 55,25 % C, 6,43 % H, 3,58 % N; nalezeno: 55,62 % C, 6,35 % H, 3,75 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,50 až 1,68 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 2,11 až 2,28 (1 H, m), 2,47 (1 H, bs), 3,88 (2 H, t, J = 6,4 Hz),

4,08 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,80 (2 H, s), 7,55 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (1 H, s), 8,18 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

5) 6-Brom-4-butoxy-3-chlormethyl-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,52 až 1,75 (2 H, m), 1,86 až 1,96 (2 H, m), 2,04 až 2,23 (1 H, m), 3,98 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,07 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,80 (2 H, s), 7,63 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,4 Hz), 7,88 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

6) 2-{(6-Brom-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 až 1,58 (2 H, m), 1,79 až 1,95 (2 H, m), 2,08 až 2,22 (1 H, m), 3,95 až 4,05 (4 H, m), 5,02 (2 H, s), 7,59 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,8 Hz), 7,71 až 7,90 (5 H, m), 8,27 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

7) *terc*-Butyl-[(6-brom-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl-karbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 138 až 139 °C. Pro $C_{23}H_{33}N_2O_4Br$ vypočteno: 57,38 % C, 6,91 % H, 5,82 % N; nalezeno: 57,41 % C, 6,79 % H, 5,76 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,53 až 1,67 (2 H, m), 1,80 až 1,93 (2 H, m), 2,05 až 2,23 (1 H, m), 3,85 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,98 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,41 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,73 (1 H, bs), 7,59 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,82 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,26 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

8) 3-(Aminomethyl)-6-brom-4-butoxy-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 133 až 134 °C. Pro $C_{18}H_{26}N_2O_2BrCl.1/2\ H_2O$ vypočteno: 50,66 % C, 6,38 % H, 6,56 % N; nalezeno: 51,05 % C, 6,56 % H, 6,68 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,88 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,46 až 1,65 (2 H, m), 1,76 až 1,91 (2 H, m), 1,96 až 2,10 (1 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,96 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,18 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 7,79 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,87 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,20 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,69 (3 H, bs).

Příklad 75

Methylester 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny jako hydrochlorid

1) Směs *terc*-butyl-[(6-brom-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (syntetizovaného podle způsobu podobného způsobu v příkladu 74 (7)) (2,41 g, 5 mmolů), 1,3-bis(difenylfosfin)propanu (0,21 g, 0,5 mmolů) a triethylaminu (0,77 ml, 5,5 mmolu) v dimethylsulfoxidu (30 ml) a methanolu (20 ml) se míchá pod atmosférou oxidu uhelnatého za teploty místnosti 10 minut. K takto získané směsi se přidá octan paladnatý (0,11 g, 0,5 mmolu) a směs se míchá za zahřívání pod atmosférou oxidu uhelnatého 12 hodin při 60 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak methylester 4-butoxy-3-{{(*terc*-butoxykarbonyl)amino}methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (1,92 g, 83,5 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 148 až 149 °C. Pro $C_{25}H_{36}N_2O_6$ vypočteno: 65,20 % C, 7,88 % H, 6,08 % N; nalezeno: 65,30 % C, 7,67 % H, 6,17 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6 H, d, J = 6,8 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,56 až 1,71 (2 H, m), 1,83 až 1,93 (2 H, m), 2,05 až 2,25 (1 H, m), 3,89 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,99 (3 H, s), 4,01 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,53 (2 H, d,

J = 5,4 Hz), 4,77 (1 H, bs), 8,09 (1 H, dd, J = 1,9 a 8,4 Hz), 8,40 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 8,47 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) Methylester 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 135 až 136 °C. Pro $C_{20}H_{29}N_2O_4Cl$ vypočteno: 60,52 % C, 7,36 % H, 7,06 % N; nalezeno: 60,20 % C, 7,48 % H, 7,02 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,51 až 1,70 (2 H, m), 1,80 až 1,92 (2 H, m), 1,99 až 2,11 (1 H, m), 3,95 až 4,01 (7 H, m), 4,21 (2 H, s), 8,11 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,2 Hz), 8,35 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 8,41 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,70 (3 H, bs).

Příklad 76

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylová kyselina jako hydrochlorid

1) K roztoku methylesteru 4-butoxy-3-{{(*terc*-butoxykarbonyl)amino}methyl}-2-isobutyl--1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaného podle způsobu podobného způsobu v příkladu 75 (1)) (1,61 g, 3,5 mmolu) v tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (10 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (5 ml). Získaná směs se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diethyletherem. Získá se tak 4-butoxy-3-{{(*terc*-butoxykarbonyl)amino}methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylová kyselina (1,54 g, 98,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 185 až 186 °C. Pro $C_{24}H_{34}N_2O_6$ vypočteno: 64,55 % C, 7,67 % H, 6,27 % N; nalezeno: 64,77 % C, 7,40 % H, 6,10 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (6 H, d,

J = 6,6 Hz), 1,07 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,49 (9 H, s), 1,50 až 1,72 (2 H, m), 1,84 až 1,98 (2 H, m), 2,14 až 2,21 (1 H, m), 3,90 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,55 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 5,37 (1 H, bs), 8,08 až 8,13 (1 H, m), 8,35 až 8,46 (2 H, m).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylová kyselina jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 238 až 239 °C. Pro $C_{19}H_{27}N_2O_4Cl$ vypočteno: 59,60 % C, 7,11 % H, 7,32 % N; nalezeno: 59,42 % C, 7,04 % H, 7,18 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,50 až 1,69 (2 H, m), 1,80 až 1,93 (2 H, m), 1,99 až 2,12 (1 H, m), 3,97 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,99 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,21 (2 H, s), 8,09 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 8,34 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,69 (3 H, bs).

Příklad 77

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid jako hydrochlorid

1) Roztok 4-butoxy-3-{{(*terc*-butoxykarbonyl)amino}methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (příklad 76 (1)) (0,45 g, 3,5 mmolu), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu jako hydrochloridu (0,38 g, 2 mmoly) a 1-hydroxybenzotriazol-ammoniové soli (0,30 g, 2 mmoly) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[{(6-aminokarbonyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,35 g, 79,5 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 159 až 160 °C. Pro $C_{24}H_{35}N_3O_5$ vypočteno: 64,70 % C, 7,92 % H, 9,43 % N; nalezeno: 64,53 % C, 8,01 % H, 9,53 %

N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,03 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (9 H, s), 1,49 až 1,63 (2 H, m), 1,80 až 1,95 (2 H, m), 2,10 až 2,21 (1 H, m), 3,87 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,52 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 5,07 (1 H, bs), 5,99 (1 H, bs), 6,48 (1 H, bs), 7,75 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,10 (1 H, s), 8,35 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 171 až 173 °C. Pro $C_{19}H_{28}N_3O_3Cl.H_2O$ vypočteno: 57,06 % C, 7,56 % H, 10,51 % N; nalezeno: 57,41 % C, 7,62 % H, 10,59 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 až 1,66 (2 H, m), 1,80 až 2,07 (3 H, m), 3,94 až 4,00 (4 H, m), 4,20 (2 H, s), 7,70 (1 H, s), 8,04 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,22 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,35 (1 H, s), 8,60 (3 H, bs).

Příklad 78

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarbonitril jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[{(6-aminokarbonyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamátu] (příklad 77 (1)) (0,54 g, 1,2 mmolu) a chloridu kyseliny kyanurové (0,66 g, 3,6 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 mmolů) se míchá při 0 °C 1 hodinu. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak *terc*-butyl-[(4-butoxy-6-kyano-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro--3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,41 g, 80,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 126 až 127 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,48 až 1,67 (2 H, m), 1,82 až 1,96 (2 H, m), 2,11 až 2,25 (1 H, m),

3,86 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,02 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,53 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,73 (1 H, bs), 7,68 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,01 (1 H, s), 8,50 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarbonitril jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 135 až 136 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,41 až 1,64 (2 H, m), 1,81 až 1,91 (2 H, m), 1,99 až 2,08 (1 H, m), 3,93 až 4,02 (4 H, m), 4,20 (2 H, s), 7,99 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,24 (1 H, s), 8,42 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,74 (3 H, bs).

Příklad 79

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isochinolin jako hydrochlorid

1) K roztoku 4-butoxy-3-{{(*terc*-butoxykarbonyl)amino}methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizované podle způsobu podobného způsobu v příkladu 76 (1)) (0,45 g, 3,5 mmolu) a N-methylmorfolinu (0,13 ml, 1,2 mmolu) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá ethylester kyseliny chlormravenčí (0,12 ml, 1,2 mmolu) při 0 °C a směs se míchá při 0 °C 10 minut. K takto získané směsi se přidá tetrahydridoboritan sodný (0,11 g, 3 mmoly) a směs se míchá při 0 °C 1 hodinu. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[(4-butoxy-6-hydroxymethyl-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,33 g, 76,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 153 až 154 °C. Pro $C_{24}H_{36}N_2O_5$ vypočteno: 66,64 % C, 8,39 % H, 6,48 % N; nalezeno: 66,61 % C, 8,21 % H, 6,44 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,40 až 1,57 (11 H, m), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 2,11 až

2,24 (1 H, m), 3,80 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 3,97 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,50 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,82 (2 H, s), 5,25 (1 H, bs), 7,39 až 7,51 (2 H, m), 8,17 až 8,21 (1 H, m).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isochinolin jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Pro $C_{19}H_{29}N_2O_3Cl.1/2\ H_2O$ vypočteno: 60,39 % C, 8,00 % H, 7,41 % N; nalezeno: 60,00 % C, 7,07 % H, 7,07 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,87 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,51 až 1,62 (2 H, m), 1,82 až 2,02 (3 H, m), 3,91 až 3,99 (4 H, m), 4,69 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 5,30 (2 H, s), 5,53 (1 H, bs), 7,52 až 7,62 (1 H, m), 7,74 (1 H, s), 8,21 až 8,30 (1 H, m), 8,64 (3 H, bs).

Příklad 80

N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}-N'-methylmočovina jako hydrochlorid

1) Roztok 4-butoxy-3-{{(*terc*-butoxykarbonyl)amino}methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizované podle způsobu podobného způsobu v příkladu 76 (1)) (0,45 g, 1 mmol), difenylfosforylazidu (0,26 ml, 1,2 mmolu) a triethylaminu (0,17 ml, 1,2 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v toluenu (20 ml) a směs byla zahřívána jednu hodinu pod zpětným chladičem za míchání. K takto získané směsi se přidá roztok 2N methylaminu v tetrahydrofuranu (1 ml, 2 mmoly) a směs byla vařena pod zpětným chladičem za míchání 1 hodinu. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[{4-butoxy-2-isobutyl-6-{{(methylamino)karbonyl}amino}-1-oxo-

-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,39 g, 83,0 %) jako amorfní látka. Pro $C_{25}H_{38}N_4O_5$ vypočteno: 63,27 % C, 8,07 % H, 11,81 % N; nalezeno: 62,96 % C, 8,35 % H, 11,55 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,93 (6 H, d, J = 5,8 Hz), 0,95 (3 H, t, J = 6,6 Hz), 1,45 až 1,54 (11 H, m), 1,64 až 1,82 (2 H, m), 2,05 až 2,17 (1 H, m), 2,86 (3 H, d, J = 4,4 Hz), 3,83 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 3,98 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,50 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 5,02 (1 H, bs), 5,98 (1 H, bs), 6,99 až 7,04 (2 H, m), 8,06 až 8,10 (1 H, m), 8,39 (1 H, s).

2) N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}-N'-methylmočovina jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 181 až 183 °C. Pro $C_{20}H_{31}N_4O_3Cl.1/2\ H_2O$ vypočteno: 57,20 % C, 7,68 % H, 13,34 % N; nalezeno: 57,13 % C, 7,66 % H, 13,40 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,87 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 až 1,65 (2 H, m), 1,78 až 2,07 (3 H, m), 3,87 až 3,93 (4 H, m), 4,14 (2 H, d, J = 4,6 Hz), 6,74 (1 H, bs), 7,48 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,8 Hz), 8,04 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,10 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,53 (3 H, bs), 9,60 (1 H, s).

Příklad 81

Methyl-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinylkarbamát]jako hydrochlorid

1) Methyl-[4-butoxy-3-{{(*terc*-butoxykarbonyl)amino}methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinylkarbamát](syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 80 (1))

Pro $C_{25}H_{38}N_4O_5$ vypočteno: 63,14 % C, 7,84 % H, 8,84 % N; nalezeno: 62,99 % C, 7,87 % H, 9,01 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,03 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,52 až 1,67 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 2,09 až

2,23 (1 H, m), 3,82 (3 H, s), 3,88 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,98 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,51 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,80 (1 H, bs), 7,09 (1 H, bs), 7,36 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,8 Hz), 7,89 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) Methyl-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinylkarbamát] jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 166 až 168 °C. Pro $C_{20}H_{30}N_3O_4Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 57,69 % C, 7,38 % H, 10,09 % N; nalezeno: 57,59 % C, 7,66 % H, 10,02 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,87 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 až 1,65 (2 H, m), 1,79 až 2,04 (3 H, m), 3,73 (3 H, s), 3,89 až 3,94 (4 H, m), 4,15 (2 H, d, J = 4,6 Hz), 7,63 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,8 Hz), 8,03 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,17 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,62 (3 H, bs), 10,28 (1 H, s).

Příklad 82

6-Amino-3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Roztok 4-butoxy-3-{{(*terc*-butoxykarbonyl)amino}methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizované podle způsobu podobného způsobu v příkladu 76 (1)) (0,45 g, 1 mmol), difenylfosforylazidu (0,26 ml, 1,2 mmolu) a triethylaminu (0,17 ml, 1,2 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v toluenu (20 ml) a směs byla vařena pod zpětným chladičem za míchání 1 hodinu. K takto získané směsi se přidá 9H-fluorenylmethanol (0,29 g, 1,5 mmolu) a směs byla vařena pod zpětným chladičem za míchání 1 hodinu. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn

chromatografií na koloně silikagelu a překrystalován ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak 9H-fluoren-9-ylmethyl-[4-butoxy-3-{{(*terc*-butoxykarbonyl)amino}methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinylkarbamát] (0,53 g, 82,8 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 137 až 138 °C. Pro $C_{38}H_{45}N_3O_6$ vypočteno: 71,34 % C, 7,09 % H, 6,57 % N; nalezeno: 71,09 % C, 7,03 % H, 6,63 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,47 až 1,61 (2 H, m), 1,79 až 1,90 (2 H, m), 2,09 až 2,23 (1 H, m), 3,85 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,97 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,28 (1 H, t, J = 6,2 Hz), 4,50 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,61 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 4,80 (2 H, bs), 7,11 až 7,16 (1 H, m), 7,29 až 7,46 (4 H, m), 7,63 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 7,79 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 7,87 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,32 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) K roztoku 9H-fluoren-9-ylmethyl-[4-butoxy-3-{{(*terc*-butoxykarbonyl)amino}methyl}--2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinylkarbamátu] (0,45 g, 0,7 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidá pyrrolidin (0,5 ml) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[(6-amino-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinyl)methylkarbamát] (0,23 g, 79,3 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 175 až 176 °C. Pro $C_{23}H_{35}N_3O_4$ vypočteno: 66,16 % C, 8,45 % H, 10,06 % N; nalezeno: 66,10 % C, 8,74 % H, 10,05 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,50 až 1,64 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 2,05 až 2,22 (1 H, m), 3,82 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,93 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,16 (2 H, s), 4,47 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,69 (1 H, bs), 6,778-6,83 (2 H, m), 8,21 (1 H, d, J = 9,2 Hz).

3) 6-Amino-3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako dihydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 245 až 247 °C. Pro $C_{18}H_{29}N_3O_2Cl_2$ vypočteno: 55,38 % C, 7,49 % H, 10,76 % N; nalezeno: 55,02 % C, 7,47 % H, 10,72 % N. ^{1}H-NMR spektrum

(DMSO-d_6) δ: 0,86 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,44 až 1,63 (2 H, m), 1,77 až 2,02 (3 H, m), 3,84 až 3,90 (4 H, m), 4,11 (2 H, d, J = 4,0 Hz), 6,30 (3 H, bs), 6,91 až 7,01 (2 H, m), 8,00 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 8,60 (3 H, bs).

Příklad 83

3-(Aminomethyl)-6-brom-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 6-brom-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (1))

Teplota tání: 105 až 106 °C. Pro $C_{17}H_{20}NO_4Br$ vypočteno: 53,42 % C, 5,37 % H, 3,66 % N; nalezeno: 53,75 % C, 5,25 % H, 3,61 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,84 (9 H, s), 1,47 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,54 (2 H, bs), 7,78 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,30 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 10,72 (1 H, s).

2) Ethylester 6-brom-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (2))

Teplota tání: 107,5 až 108 °C. Pro $C_{21}H_{28}NO_4Br$ vypočteno: 57,54 % C, 6,44 % H, 3,20 % N; nalezeno: 57,54 % C, 6,48 % H, 3,18 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,93 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,44 až 1,61 (2 H, m), 1,73 až 1,87 (2 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,06 (2 H, bs), 4,43 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,65 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,89 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

3) 6-Brom-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (3))

Teplota tání: 152 až 153 °C. Pro $C_{19}H_{24}NO_4Br$ vypočteno: 55,62 % C, 5,90 % H, 3,41 % N; nalezeno: 55,58 % C, 5,80 % H, 3,35 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:

0,93 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 až 1,65 (2 H, m), 1,76 až 1,90 (2 H, m), 4,02 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,22 (2 H, bs), 6,50 (1 H, bs), 7,67 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,82 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,21 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

4) 6-Brom-4-butoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (4))

Teplota tání: 162 až 163 °C. Pro $C_{19}H_{26}NO_3Br$ vypočteno: 57,58 % C, 6,61 % H, 3,53 % N; nalezeno: 57,60 % C, 6,55 % H, 3,49 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (9 H, s), 1,05 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,51 až 1,69 (2 H, m), 1,80 až 1,93 (2 H, m), 2,88 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 3,88 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,18 (2 H, bs), 4,86 (2 H, bs), 7,49 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,8 Hz), 7,75 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,08 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

5) 6-Brom-4-butoxy-3-chlormethyl-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (5))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,52 až 1,70 (2 H, m), 1,82 až 1,95 (2 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,18 (2 H, bs), 4,86 (2 H, bs), 7,67 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,8 Hz), 7,87 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

6) 2-{(6-Brom-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 4 (6))

Teplota tání: 134 až 136 °C. Pro $C_{27}H_{29}N_2O_4Br$ vypočteno: 61,72 % C, 5,56 % H, 5,33 % N; nalezeno: 61,92 % C, 5,49 % H, 5,32 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 až 1,65 (2 H, m), 1,82 až 1,96 (2 H, m), 4,01 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,05 (2 H, bs), 5,07 (2 H, s), 7,58 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,60 až 7,84 (4 H, m), 7,87 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,25 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

7) *terc*-Butyl-[(6-brom-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl-karbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (6))

Teplota tání: 130 až 131 °C. Pro $C_{24}H_{35}N_2O_4Br$ vypočteno: 58,18 % C, 7,12 % H, 5,65 % N; nalezeno: 58,50 % C, 7,09 % H, 5,56 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,46 až 1,68 (2 H, m), 1,80 až 1,93 (2 H, m), 3,85 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,56 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,71 (1 H, bs), 7,58 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 7,82 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

8) 3-(Aminomethyl)-6-brom-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 114 až 115 °C. Pro $C_{19}H_{28}N_2O_2BrCl$ vypočteno: 52,85 % C, 6,54 % H, 6,49 % N; nalezeno: 52,60 % C, 6,62 % H, 6,44 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,46 až 1,64 (2 H, m), 1,77 až 1,90 (2 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 4,12 (2 H, bs), 4,24 (2 H, s), 7,79 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 7,87 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,19 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (3 H, bs).

Příklad 84

Methylester 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny jako hydrochlorid

1) Methylester 4-butoxy-3-{{(*terc*-butoxykarbonyl)amino}methyl}-2-neopentyl-1-oxo--1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 75 (1))

Pro $C_{26}H_{38}N_2O_6$ vypočteno: 65,80 % C, 8,07 % H, 5,90 % N; nalezeno: 66,03 % C, 8,33 % H, 6,05 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 10,6 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,53 až 1,71 (2 H, m), 1,83 až 1,97 (2 H, m), 3,90 (2 H, t, J = 6,4

Hz), 3,99 (3 H, s), 4,14 (2 H, bs), 4,59 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,79 (1 H, bs), 8,06 (1 H, dd, J = 1,7 a 8,4 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 8,43 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) Methylester 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 123 až 124 °C. Pro $C_{21}H_{31}N_2O_4Cl$ vypočteno: 61,38 % C, 7,60 % H, 6,82 % N; nalezeno: 61,08 % C, 7,82 % H, 6,82 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,55 až 1,66 (2 H, m), 1,79 až 1,91 (2 H, m), 3,95 (3 H, s), 3,97 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,28 (2 H, s), 8,11 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,6 Hz), 8,34 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,40 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,56 (3 H, bs).

Příklad 85

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylová kyselina jako hydrochlorid

1) 4-Butoxy-3-{{(*terc*-butoxykarbonyl)amino}methyl}-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6--isochinolinkarboxylová kyselina (syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 76 (1))

Teplota tání: 130 až 131 °C. Pro $C_{25}H_{36}N_2O_6$ vypočteno: 65,20 % C, 7,88 % H, 6,08 % N; nalezeno: 64,92 % C, 7,88 % H, 6,04 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,08 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,50 (9 H, s), 1,56 až 1,73 (2 H, m), 1,85 až 1,99 (2 H, m), 3,90 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,61 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 5,64 (1 H, bs), 8,31 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,28 až 8,33 (2 H, m).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylová kyselina jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 255 až 257 °C. Pro $C_{20}H_{29}N_2O_4Cl$ vypočteno: 60,52 % C, 7,36 % H, 7,06 % N; nalezeno: 60,42 % C, 7,35 % H, 7,01 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,54 až 1,66 (2 H, m), 1,79 až 1,92 (2 H, m), 3,97 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 4,13 (2 H, bs), 4,28 (2 H, s), 8,09 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,4 Hz), 8,33 (1 H, bs), 8,34 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,60 (3 H, bs).

Příklad 86

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[{(6-aminokarbonyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 77 (1))

Teplota tání: 172 až 173 °C. Pro $C_{25}H_{37}N_3O_5.1/2$ $(i\text{-}Pr)_2O$ vypočteno: 65,86 % C, 8,49 % H, 8,23 % N; nalezeno: 65,53 % C, 8,75 % H, 8,17 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,47 až 1,68 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 3,71 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,58 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,97 (1 H, bs), 5,91 (1 H, bs), 6,39 (1 H, bs), 7,75 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,12 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,36 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 237 až 238 °C. Pro $C_{20}H_{30}N_3O_3Cl.1/2\ H_2O$ vypočteno: 59,32 % C, 7,72 % H, 10,38 % N; nalezeno: 59,45 % C, 7,63 % H, 10,20 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,48 až 1,67 (2 H, m), 1,80 až 1,92 (2 H, m), 3,98 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,12 (2 H, bs), 4,26 (2 H, s), 7,70 (1 H, s), 8,04 (1 H, dd, J = 1,2 a 8,2 Hz), 8,22 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,37 (1 H, s), 8,58 (3 H, bs).

Příklad 87

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarbonitril jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-6-kyano-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl-karbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 78 (7))

Teplota tání: 162 až 163 °C. Pro $C_{25}H_{35}N_3O_4$ vypočteno: 68,00 % C, 7,99 % H, 9,52 % N; nalezeno: 67,97 % C, 8,13 % H, 9,44 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,53 až 1,68 (2 H, m), 1,82 až 1,90 (2 H, m), 3,86 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,17 (2 H, bs), 4,58 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,70 (1 H, bs), 7,68 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,8 Hz), 8,00 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,49 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarbonitril jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Pro $C_{20}H_{28}N_3O_2Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 62,81 % C, 7,51 % H, 10,99 % N; nalezeno: 62,98 % C, 7,75 % H, 10,95 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 až 1,64 (2 H, m), 1,80 až 1,92 (2 H, m), 3,97 (2 H,

t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,27 (2 H, bs), 7,97 (1 H, dd, J = 1,2 a 8,0 Hz), 8,23 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 8,41 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,68 (3 H, bs).

Příklad 88

N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}acetamid jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[(6-amino-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamátu] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 82 (2)) (0,21 g, 0,5 mmolu) a acetylchloridu (0,04 ml, 0,6 mmolu) v N,N-dimethylacetamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[{6-(acetylamino)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methyl-karbamát] (0,19 g, 80,8 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 174 až 175 °C. Pro $C_{25}H_{37}N_3O_5$ vypočteno: 65,34 % C, 8,11 % H, 9,14 % N; nalezeno: 65,32 % C, 8,05 % H, 9,21 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,47 až 1,65 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 2,09 až 2,20 (1 H, m), 2,26 (3 H, s), 3,88 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,98 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,51 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,82 (1 H, bs), 7,35 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,71 (1 H, bs), 8,17 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

2) N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}acetamid jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 176 až 177 °C. Pro $C_{20}H_{30}N_3O_3Cl.H_2O$ vypočteno: 58,03 % C, 7,79 % H, 10,15 % N; nalezeno: 58,26 % C, 8,11 % H, 10,08 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,87 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,50 až 1,62 (2 H, m), 1,79 až 2,04 (3 H, m), 2,14 (3 H, s), 3,91 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 3,93 (2 H, d, J = 7,0 Hz),

4,16 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 7,70 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,8 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,27 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,56 (3 H, bs), 10,59 (1 H, s).

Příklad 89

N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}propanamid jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(propionylamino)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 88 (1))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,28 (3 H, t, J = 7,6 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,47 až 1,67 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 2,09 až 2,27 (1 H, m), 2,48 (2 H, q, J = 7,6 Hz), 3,88 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,98 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,51 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 4,83 (1 H, bs), 7,37 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,8 Hz), 7,69 (1 H, bs), 8,15 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,31 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}propanamid jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,87 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,00 (6 H, m), 1,46 až 1,64 (2 H, m), 1,72 až 2,14 (3 H, m), 2,41 až 2,50 (2 H, m), 3,91 (4 H, bs), 4,16 (2 H, s), 7,72 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,27 (1 H, s), 8,55 (3 H, bs), 10,49 (1 H, s).

Příklad 90

N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}-2-methyl-propanamid jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-2-isobutyl-6-(isobutyrylamino)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 88 (1))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,29 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,47 až 1,66 (2 H, m), 1,80 až 1,91 (2 H, m), 2,09 až 2,20 (1 H, m), 2,53 až 2,66 (1 H, m), 3,89 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,98 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,51 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,79 (1 H, bs), 7,41 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,8 Hz), 7,62 (1 H, bs), 8,15 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,32 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}-2-methylpropanamid jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 181 až 183 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,88 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,14 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,48 až 1,64 (2 H, m), 1,83 až 2,12 (3 H, m), 2,62 až 2,78 (1 H, m), 3,92 až 3,95 (4 H, m), 4,16 (2 H, bs), 7,76 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,27 (1 H, s), 8,57 (3 H, bs), 10,47 (1 H, s).

Příklad 91

N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}benzamid jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-6-(benzoylamino)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 88 (1))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,48 až 1,68 (2 H, m), 1,82 až 1,96 (2 H, m), 2,07 až 2,23 (1 H, m), 3,92 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 3,98 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 4,52 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,89 (1 H, bs), 7,45 až 7,62 (4 H, m), 7,90 až 7,94 (2 H, m), 8,25 (1 H, bs), 7,56 (1 H, bs), 8,27 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,32 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}benzamid jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 až 1,67 (2 H, m), 1,83 až 2,06 (3 H, m), 3,93 až 3,98 (4 H, m), 4,19 (2 H, s), 7,54 až 7,68 (3 H, m), 7,95 až 8,03 (3 H, m), 8,25 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,43 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,58 (3 H, bs), 10,77 (1 H, s).

Příklad 92

N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}cyklopentankarboxamid jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-6-{(cyklopentylkarbonyl)amino}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro--3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 88 (1))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,47 až 1,74 (4 H, m), 1,78 až 2,20 (9 H, m), 2,67 až 2,80 (1 H, m), 3,89 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,98 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,51 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,78 (1 H, bs), 7,42 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,8 Hz), 7,56 (1 H, bs), 8,12 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,32 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}cyklopentankarboxamid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,87 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 0,99 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,54 až 2,11 (11 H, m), 2,79 až 2,92 (1 H, m), 3,91 až 3,95 (4 H, m), 4,16 (2 H, s), 7,75 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,25 (1 H, s), 8,55 (3 H, bs), 10,49 (1 H, s).

Příklad 93

N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}methansulfonamid jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-2-isobutyl-6-{(methylsulfonyl)amino}-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 88 (1))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,47 až 1,64 (2 H, m), 1,79 až 1,94 (2 H, m), 2,10 až 2,23 (1 H, m), 3,11 (3 H, s), 3,86 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,99 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,51 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,77 (1 H, bs), 7,23 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,31 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}methansulfonamid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,87 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3 H, t, J = 7,8 Hz), 1,45 až 1,64 (2 H, m), 1,78 až 2,09 (3 H, m), 3,13 (3 H, s), 3,88 až 3,94 (4 H, m), 4,17 (2 H, bs), 7,40 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,8 Hz), 7,60 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,21 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,58 (3 H, bs), 10,57 (1 H, s).

Příklad 94

N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}benzensulfonamid jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-{(fenylsulfonyl)amino}-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 88 (1))

Teplota tání: 160 až 161 °C. Pro $C_{29}H_{39}N_3O_6S$ vypočteno: 62,45 % C, 7,05 % H, 7,53 % N; nalezeno: 62,35 % C, 6,97 % H, 7,50 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,47 až 1,63 (2 H, m), 1,72 až 1,90 (2 H, m), 2,07 až 2,20 (1 H, m), 3,76 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,96 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,48 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,78 (1 H, bs), 7,14 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 až 7,58 (4 H, m), 7,81 až 7,99 (3 H, m), 8,25 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz).

2) N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}benzensulfonamid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 166 až 167 °C. Pro $C_{24}H_{32}N_3O_4ClS.1/4\ H_2O$ vypočteno: 57,82 % C, 6,57 % H, 8,43 % N; nalezeno: 57,83 % C, 6,49 % H, 8,26 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,84 (6 H, d, J = 7,4 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,43 až 1,62 (2 H, m), 1,75 až 1,99 (3 H, m), 3,76 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,89 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,11 (2 H, bs), 7,35 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,53 až 7,65 (3 H, m), 7,83 až 7,88 (2 H, m), 8,13 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,52 (3 H, bs), 11,18 (1 H, s).

Příklad 95

2-{{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}oxy}acetamid jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[(4-butoxy-6-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (příklad 59 (1)) (0,43 g, 1 mmol), jodacetamidu (0,22 g, 1,2 mmolu) a 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecenu (0,18 ml, 1,2 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se 12 hodin míchá při 70 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[{6-(2--amino-2-oxoethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,29 g, 60,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 114 až 115 °C. Pro $C_{26}H_{39}N_3O_6$ vypočteno: 63,78 % C, 8,03 % H, 8,58 % N; nalezeno: 63,61 % C, 7,91 % H, 8,43 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,43 (9 H, s), 1,45 až 1,67 (2 H, m), 1,79 až 1,90 (2 H, m), 3,85 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,56 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,57 (1 H, bs), 7,07 až 7,12 (2 H, m), 8,36 (1 H, d, J = 9,4 Hz).

2) 2-{{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}oxy}-acetamid jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 233 až 235 °C. Pro $C_{21}H_{32}N_3O_4Cl.1/2\ H_2O$ vypočteno: 57,99 % C, 7,65 % H, 9,66 % N; nalezeno: 58,18 % C, 7,68 % H, 9,63 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,50 až 1,65 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 3,92 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,07 (2 H, bs), 4,22 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 4,64 (2 H, s), 7,07 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,22 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,46 (1 H, bs), 7,73 (1 H, bs), 8,20 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,54 (3 H, bs).

Příklad 96

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-isopropoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-6-isopropoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 95 (1))

Teplota tání: 130 až 130,5 °C. Pro $C_{27}H_{42}N_2O_5$ vypočteno: 68,32 % C, 8,92 % H, 5,90 % N; nalezeno: 68,28 % C, 8,75 % H, 5,99 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,41 (6 H, d, J = 5,8 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,46 až 1,65 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 3,86 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,55 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 4,64 až 4,76 (2 H, m), 7,00 až 7,04 (2 H, m), 8,31 (1 H, d, J = 9,6 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-isopropoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 181 až 182 °C. Pro $C_{22}H_{35}N_2O_3Cl$ vypočteno: 64,29 % C, 8,58 % H, 6,82 % N; nalezeno: 64,10 % C, 8,80 % H, 6,78 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,35 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 1,51 až 1,62 (2 H, m), 1,77 až 1,90 (2 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 4,07 (2 H, bs), 4,22 (2 H, bs), 4,74 až 4,86 (1 H, m), 7,05 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,16 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 8,17 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,52 (3 H, bs).

Příklad 97

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-6-(2,2,2-trifluorethoxy)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-2-neopentyl-6-(2,2,2-trifluorethoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 95 (1))

Teplota tání: 154,5 až 155 °C. Pro $C_{26}H_{37}N_2O_5F_3$ vypočteno: 60,69 % C, 7,25 % H, 5,44 % N; nalezeno: 60,44 % C, 7,16 % H, 5,48 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,46 až 1,64 (2 H, m), 1,80 až 1,90 (2 H, m), 3,86 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,11 (2 H, bs), 4,48 (2 H, q, J = 8,0 Hz), 4,56 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,71 (1 H, bs), 7,09 až 7,13 (2 H, m), 8,37 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-6-(2,2,2-trifluorethoxy)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 145,5 až 146 °C. Pro $C_{21}H_{30}N_2O_3ClF_3.1/2\ H_2O$ vypočteno: 54,84 % C, 6,79 % H, 6,09 % N; nalezeno: 54,75 % C, 6,77 % H, 6,22 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 až 1,65 (2 H, m), 1,78 až 1,89 (2 H, m), 3,95 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,08 (2 H, bs), 4,24 (2 H, bs), 5,02 (2 H, q, J = 8,8 Hz), 7,18 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,32 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,52 (3 H, bs).

Příklad 98

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(cyklopropylmethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-6-(cyklopropylmethoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 95 (1))

Teplota tání: 154 až 155 °C. Pro $C_{28}H_{42}N_2O_5.1/2\ H_2O$ vypočteno: 67,85 % C, 8,74 % H, 5,65 % N; nalezeno: 68,08 % C, 8,65 % H, 5,47 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,36 až 0,42 (2 H, m), 0,65 až 0,75 (2 H, m), 0,99 (9 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,22 až 1,37 (1 H, m), 1,45 (9 H, s), 1,52 až 1,68 (2 H, m), 1,78 až 1,93 (2 H, m), 3,86 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,92 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,10 (2 H, bs), 4,55 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,63 (1 H, bs), 7,04 až 7,10 (2 H, m), 8,30 až 8,34 (1 H, m).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(cyklopropylmethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Teplota tání: 203 až 205 °C. Pro $C_{23}H_{35}N_2O_3Cl$ vypočteno: 65,31 % C, 8,34 % H, 6,62 % N; nalezeno: 65,23 % C, 8,25 % H, 6,71 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,34 až 0,42 (2 H, m), 0,58 až 0,67 (2 H, m), 0,89 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,23 až 1,33 (1 H, m), 1,52 až 1,63 (2 H, m), 1,77 až 1,87 (2 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,99 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,03 (2 H, bs), 4,23 (2 H, s), 7,06 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,19 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,0 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,50 (3 H, bs).

Příklad 99

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-6-(2-propynyloxy)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-6-(2-propynyloxy)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 95 (1))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,53 až 1,68 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 2,57 (1 H, t, J = 2,2 Hz), 3,87 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,10 (2 H, bs), 4,56 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 4,63 (1 H, bs), 4,82 (2 H, d, J = 2,2 Hz), 7,11 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 7,19 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 8,35 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-6-(2-propynyloxy)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Pro $C_{22}H_{31}N_2O_3Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 64,22 % C, 7,72 % H, 6,81 % N; nalezeno: 64,36 % C, 7,73 % H, 6,66 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,53 až 1,64 (2 H, m), 1,79 až 1,91 (2 H, m), 3,71 (1 H, t, J = 2,2 Hz), 3,95 (2 H, t, J = 6,1 Hz), 4,08 (2 H, bs), 4,23 (2 H, s), 5,01 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,19 až 7,23 (2 H, m), 8,20 (1 H, d, J = 9,6 Hz), 8,50 (3 H, bs).

Příklad 100

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-isobutoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-6-isobutoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 95 (1))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,06 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,51 až 1,69 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 2,09 až 2,22 (1 H, m), 3,84 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,86 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,10 (2 H, bs), 4,56 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,69 (1 H, bs), 7,04 až 7,08 (2 H, m), 8,31 (1 H, d, J = 9,4 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-isobutoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Pro $C_{23}H_{37}N_2O_3Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 64,32 % C, 8,80 % H, 6,52 % N; nalezeno: 64,31 % C, 8,87 % H, 6,60 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,02 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,50 až 1,68 (2 H, m), 1,77 až 1,87 (2 H, m), 2,03 až 2,16 (1 H, m), 3,92 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,93 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,04 (2 H, bs), 4,23 (2 H, s), 7,07 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,19 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,45 (3 H, bs).

Příklad 101

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(cyklopentyloxy)-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-6-(cyklopentyloxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 95 (1))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,50 až 1,70 (4 H, m), 1,73 až 1,98 (8 H, m), 3,86 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,10 (2 H, bs), 4,55 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,68 (1 H, bs), 4,86 až 4,90 (1 H, m), 6,98 až 7,04 (2 H, m), 8,27 až 8,32 (1 H, m).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(cyklopentyloxy)-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Pro $C_{24}H_{37}N_2O_3Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 65,29 % C, 8,56 % H, 6,34 % N; nalezeno: 65,27 % C, 8,53 % H, 6,18 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,52 až 2,05 (12 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,05 (2 H, bs), 4,23 (2 H, s), 4,99 (1 H, bs), 7,04 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,13 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,0 Hz), 8,16 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,51 (3 H, bs).

Příklad 102

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(cyklohexylmethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-6-(cyklohexylmethoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 95 (1))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,07 až 1,35 (3 H, m), 1,45 (9 H, s), 1,51 až 1,93 (8 H, m), 3,83 až 3,89 (4 H, m), 4,10 (2 H, bs), 4,55 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,63 (1 H, bs), 7,03 až 7,08 (2 H, m), 8,31 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(cyklohexylmethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Pro $C_{26}H_{41}N_2O_3Cl$ vypočteno: 67,15 % C, 8,89 % H, 6,02 % N; nalezeno: 67,00 % C, 8,83 % H, 6,03 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,09 až 1,30 (3 H, m), 1,53 až 1,84 (12 H, m), 3,90 až 3,97 (4 H, m), 4,08 (2 H, bs), 4,23 (2 H, s), 7,06 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,18 (1 H, dd, J = 2,3 a 8,8 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,47 (3 H, bs).

Příklad 103

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(3,3-dimethyl-2-oxobutoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-6-(3,3-dimethyl-2-oxobutoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro--3-isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 95 (1))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,29 (9 H, s), 1,45 (9 H, s), 1,51 až 1,65 (2 H, m), 1,76 až 1,87 (2 H, m), 3,87 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,10 (2 H, bs), 4,54 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,69 (1 H, bs), 5,01 (2 H, s), 6,98 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,05 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(3,3-dimethyl-2-oxobutoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Pro $C_{25}H_{39}N_2O_4Cl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 63,68 % C, 8,44 % H, 5,94 % N; nalezeno: 63,64 % C, 8,32 % H, 5,99 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (9 H, s), 0,98 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,21 (9 H, s), 1,48 až 1,59 (2 H, m), 1,73 až 1,84 (2 H, m), 3,90 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,05 (2 H, bs), 4,21 (2 H, s), 5,39 (2 H, s), 6,90 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 7,17 (1 H, dd, J = 2,5 a 8,9 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 8,43 (3 H, bs).

Příklad 104

Ethylester {{3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}-oxy}octové kyseliny jako hydrochlorid

1) Ethylester {4-butoxy-3-{{(*terc*-butoxykarbonyl)amino}methyl}-2-neopentyl-1-oxo--1,2-dihydro-6-isochinolinyl}oxy}octové kyseliny (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 95 (1))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,30 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,52 až 1,67 (4 H, m), 1,78 až 1,88 (2 H, m), 3,84 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,29 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 4,55 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,64 (1 H, bs), 4,74 (2 H, s), 7,02 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 7,08 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,8 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) Ethylester {{3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}oxy}octové kyseliny jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Pro $C_{23}H_{35}N_2O_5Cl.1/2\ H_2O$ vypočteno: 59,54 % C, 7,82 % H, 6,04 % N; nalezeno: 59,81 % C, 7,70 % H, 5,99 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,23 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,50 až 1,61 (4 H, m), 1,78 až 1,91 (2 H, m), 3,91 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,01 (2 H, bs), 4,19 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 4,21 (2 H, s), 5,01 (2 H, s), 6,99 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,22 (1 H, dd, J = 2,6 a 9,0 Hz), 8,20 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,42 (3 H, bs).

Příklad 105

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(1-methyl-2-oxopropoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-6-(1-methyl-2-oxopropoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinyl}methylkarbamát] (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 95 (1))

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (9 H, s), 1,52 až 1,70 (5 H, m), 1,78 až 1,92 (2 H, m), 2,19 (3 H, s), 3,89 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2 H, bs), 4,57 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,73 (1 H, bs), 7,08 až 7,17 (2 H, m), 8,38 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(1-methyl-2-oxopropoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 1 (7))

Pro $C_{23}H_{35}N_2O_4Cl$ vypočteno: 62,93 % C, 8,04 % H, 6,38 % N; nalezeno: 62,70 % C, 8,29 % H, 6,39 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 až 1,60 (5 H, m), 1,75 až 1,85 (2 H, m), 2,20 (3 H, s), 3,83 až 4,05 (4 H, m), 4,21 (2 H, bs), 5,15 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,18 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 8,19 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,45 (3 H, bs).

Příklad 106

3-Aminomethyl-6-brom-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

1) K roztoku anhydridu kyseliny 4-bromftalové (50 g, 220 mmolů) v benzenu (500 ml) se po malých dávkách za chlazení ledem přidá chlorid hlinitý (60 g, 450 mmolů). Získaná směs se míchá za teploty místnosti 24 hodiny. Tato reakční směs se nalije do

ledové vody a extrahuje se směsí ethylacetátu s tetrahydrofuranem (1:1). Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu a překrystalován ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Vypadlé krystaly byly isolovány odfiltrováním. Získá se tak 2-benzoyl-4-brombenzoová kyselina (33 g, 49 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 185 až 187 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 7,36 až 7,73 (7 H, m), 7,94 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) Směs 2-benzoyl-4-brombenzoové kyseliny (25 g, 82 mmoly), uhličitanu draselného (12 g, 87 mmolů), diethylesteru brommalonové kyseliny (22 g, 92 mmoly), acetonu (450 ml) a N,N-dimethylformamidu (8 ml) se míchá za teploty místnosti 15 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek byl nalit do vody a extrahován ethylacetátem. Zbytek byl překrystalován z hexanu a krystaly byly isolovány odfiltrováním. Získané krystaly byly přidány ke směsi kyseliny octové (235 ml) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (360 ml) a tato směs byla 8 hodin míchána při 120 °C. Reakční směs byla ochlazena a zahuštěna. Zbytek byl nalit do vody a extrahován ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen bezvodým síranem sodným a zahuštěn za sníženého tlaku. Vyloučené krystaly byly isolovány odfiltrováním, promyty diisopropyletherem a vysušeny. Získá se tak 6-brom-4-fenyl-1H-isochromen-3-karboxylová kyselina (17 g, 60 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 205 až 206 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 7,20 až 7,28 (3 H, m), 7,47 až 7,55 (3 H, m), 7,77 (1 H, dd, J = 8,6 a 1,8 Hz), 8,26 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

3) Roztok 6-brom-4-fenyl-1H-isochromen-3-karboxylové kyseliny (8,0 g, 23 mmolů) a isobutylaminu (23 ml, 230 mmolů) v methanolu (120 ml) se míchá 15 hodin za teploty místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (150 ml) a směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku odpaří a vypadlé krystaly byly isolovány odfiltrováním vodou. Krystaly

byly promyty vodou a vysušeny. Získá se tak 6-brom-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-3-karboxylová kyselina (8,1 g, 87 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 233 až 235 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,21 (1 H, m), 3,99 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 7,32 až 7,38 (3 H, m), 7,42 až 7,47 (3 H, m), 7,60 (1 H, dd, J = 8,4 a 2,0 Hz), 8,26 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

4) 6-Brom-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-3-karboxylová kyselina (12,3 g, 30,7 mmolu) se rozpustí v tetrahydrofuranu (100 ml) a přidá se oxalylchlorid (3,2 ml, 36,8 mmolu) a N,N-dimethylformamid (5 kapek). Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (50 ml). Získaný roztok se přikape k suspenzi tetrahydridoboritanu sodného (4,0 g, 107 mmolů) v 1,2-dimethoxyethanu (50 ml) při 0 °C. Získaná směs se míchá 1 hodinu při 0 °C. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi diethyletheru s hexanem. Získá se tak 6-brom-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (10,7 g, 90 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 176 až 177 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,22 (1 H, m), 2,35 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 4,21 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,44 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,30 až 7,35 (2 H, m), 7,47 (1 H, dd, J = 8,4 a 1,8 Hz), 7,50 až 7,56 (3 H, m), 8,20 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

5) K roztoku 6-brom-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu (8,7 g, 22,5 mmolů) a pyridinu (5 kapek) v tetrahydrofuranu (30 ml) a toluenu (30 ml) se přidá thionylchlorid (3,4 ml, 47,3 mmolu). Získaná směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs se zahustí, nalije se do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak 6-brom-3-chlormethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (8,2 g, 90 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 145 až 146 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,22 (1 H, m), 4,17 (2

H, d, J = 7,6 Hz), 4,37 (2 H, s), 7,14 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,31 až 7,37 (2 H, m), 7,49 až 7,55 (3 H, m), 7,59 (1 H, dd, J = 8,4 a 1,8 Hz), 8,34 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

7) Roztok 6-brom-3-chlormethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu (10 g, 24,7 mmolu) v tetrahydrofuranu (20 ml) a roztok 2M ammoniaku v ethanolu (200 ml) se zataví do zkumavky z nerezavějící oceli a míchá se 5 hodin při 140 °C. Reakční směs se ochladí a zahustí. Zbytek se nalije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován z diethyletheru a vyloučené krystaly byly isolovány odfiltrováním. Získá se tak 3-aminomethyl-6-brom-2-isobutyl--4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (5,6 g, 53 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 129 až 130 °C. ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,33 (2 H, br), 2,12 až 2,38 (1 H, m), 3,65 (2 H, s), 4,20 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,08 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,21 až 7,35 (2 H, m), 7,42 až 7,60 (4 H, m), 8,32 (1 H, d, J = 9,0 Hz). Pro $C_{20}H_{21}BrN_2O$ vypočteno: 62,35 % C, 5,49 % H, 7,27 % N; nalezeno: 62,36 % C, 5,64 % H, 7,44 % N.

Příklad 107

Methylester 3-aminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxylové kyseliny jako hydrochlorid

1) K roztoku 3-aminomethyl-6-brom-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu (syntetizovaného podle způsobu podobného způsobu v příkladu 106 (7)) (5,6 g, 14,5 mmolu) a 4-dimethylaminopyridinu (20 mg) v tetrahydrofuranu (50 ml) se přidá di--*terc*-butyl-dikarbonát (6,3 g, 2,9 mmolu). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje z diethyletheru. Získá se tak 3--*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-6-brom-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (6,6 g, 94 %) ve formě krystalů. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,23 (1 H, m), 4,06 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,50 (1

H, bs), 7,08 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,21 až 7,25 (2 H, m), 7,48 až 7,56 (4 H, m), 8,30 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) Směs 3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-6-brom-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu (3,0 g, 6,2 mmolu), 1,3-bis(difenylfosfino)propanu (0,45 g, 1,1 mmolu) a triethylaminu (0,69 g, 6,8 mmolu) v dimethylsulfoxidu (30 ml) a methanolu (15 ml) se míchá pod atmosférou oxidu uhelnatého za teploty místnosti 30 minut. K výsledné směsi se přidá octan paladnatý (0,25 g, 1,1 mmolu) a tato směs se míchá 15 hodin pod atmosférou oxidu uhelnatého za zahřívání na 80 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak methylester 3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxylové kyseliny (1,92 g, 83,5 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 205 až 206 °C. Pro $C_{27}H_{32}N_2O_5$ vypočteno: 69,81 % C, 6,94 % H, 6,03 % N; nalezeno: 69,71 % C, 6,80 % H, 6,13 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,26 (1 H, m), 3,85 (3 H, s), 4,09 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,47 (1 H, bs), 7,23 až 7,28 (2 H, m), 7,49 až 7,56 (3 H, m), 7,66 (1 H, d, J = 1,0 Hz), 8,05 (1 H, dd, J = 1,7 a 8,0 Hz), 8,52 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

3) K roztoku methylesteru 3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxylové kyseliny (0,2 g, 0,43 mmolu) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá roztok 10% kyseliny chlorovodíkové v methanolu (20 ml). Získaný roztok se míchá 15 hodin za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z diethyletheru. Získá se tak methylester 3-aminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxylové kyseliny jako hydrochlorid (0,17 g, 99 %) ve formě krystalů. Pro $C_{22}H_{24}N_2O_3.HCl.1/4\ H_2O$ vypočteno: 65,18 % C, 6,34 % H, 6,91 % N; nalezeno: 65,08 % C, 6,29 % H, 6,86 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,12 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,89 (2 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 7,42 až 7,46 (2 H, m), 7,54 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,54 až 7,62 (3 H, m), 8,07 (1 H, dd, J = 8,4 Hz), 8,47 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,58 (3 H, s).

Příklad 108

3-Aminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxylová kyselina jako hydrochlorid

1) K roztoku methylesteru 3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)--isochinolinon-6-karboxylové kyseliny (syntetizované podle způsobu podobného způsobu v příkladu 107 (2)) (0,28 g, 0,6 mmolu) v tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (10 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (5 ml). Získaná směs se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diethyletherem. Získá se tak 3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxylová kyselina (1,54 g, 98,7 %) ve formě krystalů. Pro $C_{26}H_{30}N_2O_5$ vypočteno: 69,31 % C, 6,71 % H, 6,22 % N; nalezeno: 69,17 % C, 6,59 % H, 6,27 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,49 (9 H, s), 1,50 až 1,72 (2 H, m), 1,84 až 1,98 (2 H, m), 2,14 až 2,21 (1 H, m), 3,90 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,55 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 5,37 (1 H, bs), 8,08 až 8,13 (1 H, m), 8,35 až 8,46 (2 H, m).

2) K roztoku 3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxylové kyseliny (0,15 g, 0,33 mmolu) v tetrahydrofuranu (6 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu (10 ml). Získaný roztok se míchá za teploty místnosti 15 hodin. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z diethyletheru. Získá se tak 3-aminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxylová kyselina jako hydrochlorid (0,09 g, 69 %) ve formě krystalů. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,50 až 1,69 (2 H, m), 1,80 až 1,93 (2 H, m), 1,99 až 2,12 (1 H, m), 3,97 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,99 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,21 (2 H, s), 8,09 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 8,34 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,69 (3 H, bs).

Příklad 109

3-Aminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid jako hydrochlorid [3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid jako hydrochlorid]

1) Roztok 3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon--6-karboxylové kyseliny (syntetizované podle způsobu podobného způsobu v příkladu 108 (1)) (0,6 g, 1,3 mmolu), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu ve formě hydrochloridu (0,5 g, 2,6 mmolu) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,4 g, 2,6 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (3 ml) se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl postupně promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje ze směsi diethyletheru s hexanem. Získá se tak 3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid (0,5 g, 86 %) ve formě krystalů. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,24 (1 H, m), 4,08 (2 H, d, J = 7,2Hz), 4,20 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,68 (1 H, bs), 5,73 (1 H, bs), 6,08 (1 H, bs), 7,24 až 7,29 (2 H, m), 7,38 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,47 až 7,56 (3 H, m), 7,74 (1 H, dd, J = 8,8 a 2,0 Hz), 8,45 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) K roztoku 3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamidu (0,15 g, 0,33 mmolu) v tetrahydrofuranu (6 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu (10 ml). Získaný roztok se míchá za teploty místnosti 6 hodin. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z diethyletheru. Získá se tak 3-aminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6--karboxamid jako hydrochlorid (0,11 g, 85 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 240 až 242 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 (1 H, m), 3,87 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,10 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,39 (1 H, d, 1,4 Hz), 7,40 až 7,43 (2 H, m), 7,56 až 7,62 (4 H, m), 8,00 (1 H, dd, J = 8,4 a 1,4 Hz), 8,16 (1 H, s), 8,37 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,61 (3 H, bs).

Příklad 110

3-Aminomethyl-6-benzyloxykarbonylamino-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Roztok 3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon--6-karboxylové kyseliny (syntetizované podle způsobu podobného způsobu v příkladu 108 (1)) (0,5 g, 1,1 mmolu), difenylfosforylazidu (0,28 ml, 1,3 mmolu) a triethylaminu (0,18 ml, 1,3 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (5 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v toluenu (20 ml) a získaná směs se míchá za zahřívání na 100 °C 2 hodiny. K takto získané směsi se přidá benzylakohol (0,14 ml, 1,3 mmolu) a směs se míchá 1 hodinu za zahřívání na 100 °C. Reakční směs se ochladí, nalije se do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje z diisopropyletheru. Získá se tak 6-benzyloxykarbonylamino-3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl--1(2H)-isochinolinon (0,47 g, 77 %) ve formě krystalů. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,23 (1 H, m), 4,05 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,18 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,47 (1 H, bs), 5,13 (2 H, s), 6,75 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,76 (1 H, s), 7,21 až 7,26 (2 H, m), 7,34 až 7,75 (5 H, m), 7,45 až 7,56 (3 H, m), 7,65 (1 H, dd, J = 8,8 a 1,8 Hz), 8,41 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) K roztoku 6-benzyloxykarbonylamino-3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu (0,07 g, 0,13 mmolu) v tetrahydrofuranu (2 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (10 ml). Získaný roztok se míchá za teploty místnosti 5 hodin. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z diethyletheru. Získá se tak 3-aminomethyl-6-benzyloxykarbonylamino-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,05 g, 81 %) ve formě krystalů. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,08 (1 H,

m), 3,84 (2 H, s), 4,03 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 5,08 (2 H, s), 7,22 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,35 až 7,37 (7 H, s), 7,54 až 7,58 (2 H, m), 7,64 (1 H, dd, J = 8,8 a 1,8 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,44 (3 H, s), 10,16 (1 H, s).

Příklad 111

6-Amino-3-aminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako dihydrochlorid

1) K míchanému roztoku 6-benzyloxykarbonylamino-3-*terc*-butoxykarbonylamino-methyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu (syntetizovanému podle způsobu podobného způsobu v příkladu 110 (1)) (0,45 g, 0,81 mmolu) v tetrahydrofuranu (20 ml) a ethanolu (20 ml) se přidá 5% paladium na uhlí (0,1 g). Získaná směs se hydrogenuje za teploty místnosti a při atmosferickém tlaku. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Vyloučené krystaly byly isolovány odfiltrováním. Získá se tak 6-amino-3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (0,31 g, 87,0 %) ve formě krystalů. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,8 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,22 (1 H, m), 3,94 (2 H, bs), 4,02 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,15 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,40 (1 H, bs), 6,12 (1 H, d, J = 2,2Hz), 6,78 (1 H, dd, J = 8,8 a 2,2 Hz), 7,21 až 7,26 (2 H, m), 7,44 až 7,53 (3 H, m), 8,27 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) 6-Amino-3-aminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako dihydrochlorid se syntetizuje ze 6-amino-3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)--isochinolinonu podle způsobu podobného způsobu z příkladu 110 (2). ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,05 (1 H, m), 3,76 (2 H, bs), 3,99 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 5,44 (3 H, bs), 6,00 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,84 (1 H, dd, t, J = 8,8 a 2,0 Hz), 7,34 až 7,38 (2 H, m), 7,50 až 7,59 (3 H, m), 8,03 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,48 (3 H, bs).

Příklad 112

6-Acetylamino-3-aminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Směs 6-amino-3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu (syntetizovaného podle způsobu podobného způsobu v příkladu 111 (1)) (0,1 g, 0,24 mmolu), acetylchloridu (38 mg, 0,48 mmolu), hydrogenuhličitanu sodného (81 mg, 0,96 mmolu), vody (0,5 ml) a ethylacetátu (5 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje z diisopropyletheru. Získá se tak 6-acetylamino-3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (80 mg, 73 %) ve formě krystalů. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,87 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,10 (3 H, s), 2,23 (1 H, m), 4,05 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,60 (1 H, bs), 6,95 (1 H, s), 7,24 až 7,28 (2 H, m), 7,37 (1 H, s), 7,47 až 7,55 (3 H, m), 7,69 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,37 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) 6-Acetylamino-3-aminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid se syntetizuje ze 6-acetylamino-3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu podle způsobu podobného způsobu v příklad 110 (2). ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,98 (3 H, s), 2,08 (1 H, m), 3,84 (2 H, s), 4,03 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 7,19 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,35 až 7,39 (2 H, m), 7,49 až 7,58 (3 H, m), 7,86 (1 H, dd, J = 8,8 a 1,8 Hz), 8,25 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,45 (3 H, bs), 10,28 (1 H, s).

Sloučeniny z následujících příkladů 113 až 130 byly syntetizovány podle způsobu podobného způsobu v příkladu 106.

Příklad 113

3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-ethyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

Teplota tání: 126 až 127 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,39 (2 H, br), 1,42 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 3,64 (2 H, s), 4,43 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 6,91 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,23 až 7,31 (2 H, m), 7,38 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,4 Hz), 7,45 až 7,57 (3 H, m), 8,41 (1 H, d, J = 8,4 Hz). Pro $C_{18}H_{17}ClN_2O.0{,}125\ H_2O$ vypočteno: 68,62 % C, 5,51 % H, 8,89 % N; nalezeno: 68,61 % C, 5,40 % H, 8,84 % N.

Příklad 114

3-(Aminomethyl)-6-chlor-4-fenyl-2-propyl-1(2H)-isochinolinon

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,17 (2 H, br), 1,71 až 1,93 (2 H, m), 3,63 (2 H, s), 4,28 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,21 až 7,32 (2 H, m), 7,37 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,4 Hz), 7,41 až 7,58 (3 H, m), 8,40 (1 H, d, J = 8,4 Hz). Pro $C_{19}H_{19}ClN_2O$ vypočteno: 69,83 % C, 5,86 % H, 8,57 % N; nalezeno: 69,97 % C, 5,90 % H, 8,49 % N.

Příklad 115

3-(Aminomethyl)-2-butyl-6-chlor-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,23 (2 H, br), 1,38 až 1,60 (2 H, m), 1,68 až 1,84 (2 H, m), 3,63 (2 H, s), 4,33 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,22 až 7,31 (2 H, m), 7,38 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,8 Hz), 7,45 až 7,58 (3 H, m), 8,41 (1 H, d, J = 8,8 Hz). Pro $C_{20}H_{21}ClN_2O$ vypočteno: 70,48 % C, 6,21 % H, 8,22 % N; nalezeno: 70,27 % C, 6,18 % H, 8,09 % N.

Příklad 116

3-(Aminomethyl)-6-brom-2-methyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,30 (2 H, br), 3,66 (2 H, s), 3,84 (3 H, s), 7,10 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,20 až 7,32 (2 H, m), 7,45 až 7,59 (4 H, m), 8,33 (1 H, d, J = 8,8 Hz). Pro $C_{17}H_{15}BrN_2O$ vypočteno: 59,49 % C, 4,41 % H, 8,16 % N; nalezeno: 59,61 % C, 4,65 % H, 7,78 % N.

Příklad 117

3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-pentyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,93 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,20 až 1,53 (6 H, m), 1,70 až 1,90 (2 H, m), 3,63 (2 H, s), 4,31 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,22 až 7,31 (2 H, m), 7,37 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,4 Hz), 7,45 až 7,58 (3 H, m), 8,40 (1 H, d, J = 8,4 Hz). Pro $C_{21}H_{23}ClN_2O$ vypočteno: 71,07 % C, 6,53 % H, 7,89 % N; nalezeno: 70,82 % C, 6,34 % H, 7,72 % N.

Příklad 118

3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

Teplota tání: 123 až 124 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,18 (2 H, br), 2,12 až 2,38 (1 H, m), 3,66 (2 H, s), 4,20 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,21 až 7,31 (2 H, m), 7,37 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 7,45 až 7,58 (3 H, m), 8,40 (1 H, d, J = 8,4 Hz). Pro $C_{20}H_{21}ClN_2O$ vypočteno: 70,48 % C, 6,21 % H, 8,22 % N; nalezeno: 70,35 % C, 6,07 % H, 8,10 % N.

Příklad 119

3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-(cyklohexylmethyl)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 až 1,47 (8 H, m), 1,56 až 2,00 (5 H, m), 3,66 (2 H, s), 4,21 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,22 až 7,32 (2 H, m), 7,37 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,8 Hz), 7,47 až 7,58 (3 H, m), 8,40 (1 H, d, J = 8,8 Hz). Pro $C_{23}H_{25}ClN_2O$ vypočteno: 72,52 % C, 6,62 % H, 7,35 % N; nalezeno: 72,34 % C, 6,76 % H, 7,21 % N.

Příklad 120

3-(Aminomethyl)-6,7-dichlor-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$, volná báze) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,8 Hz), 1,36 (2 H, br), 2,10 až 2,35 (1 H, m), 3,65 (2 H, s), 4,20 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 6,99 (1 H, s), 7,24 (4 H, d, J = 7,4 Hz), 8,53 (1 H, s). Pro $C_{20}H_{19}Cl_2N_2OF.HCl.H_2O$ vypočteno: 53,65 % C, 4,95 % H, 6,26 % N; nalezeno: 53,69 % C, 4,84 % H, 5,96 % N.

Příklad 121

3-(Aminomethyl)-6,7-dichlor-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,13 (2 H, br), 2,10 až 2,36 (1 H, m), 3,65 (2 H, s), 4,20 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 7,02 (1 H, s), 7,20 až 7,32 (2 H, m), 7,45 až 7,59 (3 H, m), 8,54 (1 H, s). Pro $C_{20}H_{20}Cl_2N_2O$ vypočteno: 64,01 % C, 5,37 % H, 7,46 % N; nalezeno: 63,71 % C, 5,39 % H, 7,23 % N.

Příklad 122

3-(Aminomethyl)-6-chlor-2-neopentyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

Teplota tání: 173 až 174 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (9 H, s), 1,23 (2 H, br), 3,71 (2 H, s), 4,30 (2 H, br), 6,90 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,20 až 7,30 (2 H, m), 7,37 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,4 Hz), 7,42 až 7,68 (3 H, m), 8,39 (1 H, d, J = 8,4 Hz). Pro $C_{21}H_{23}ClN_2O$ vypočteno: 71,07 % C, 6,53 % H, 7,89 % N; nalezeno: 70,89 % C, 6,54 % H, 7,61 % N.

Příklad 123

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

Teplota tání: 129 až 130 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,23 (2 H, br), 2,17 až 2,40 (1 H, m), 3,68 (2 H, s), 4,22 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 6,90 až 7,00 (1 H, m), 7,23 až 7,34 (2 H, m), 7,38 až 7,57 (5 H, m), 8,44 až 8,52 (1 H, m). Pro $C_{20}H_{22}N_2O$ vypočteno: 78,40 % C, 7,24 % H, 9,14 % N; nalezeno: 78,30 % C, 7,50 % H, 9,06 % N.

Příklad 124

3-(Aminomethyl)-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon

Teplota tání: 119 až 120 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,15 (1 H, br), 1,61 (1 H, br), 2,14 až 2,39 (1 H, m), 3,67 (2 H, s), 4,21 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 6,88 až 6,97 (1 H, m), 7,20 až 7,29 (2 H, m), 7,40 až 7,56 (4 H, m), 8,43 až 8,52 (1 H, m). Pro $C_{20}H_{21}ClN_2O$ vypočteno: 70,48 % C, 6,21 % H, 8,22 % N; nalezeno: 70,36 % C, 6,40 % H, 8,19 % N.

Příklad 125

3-(Aminomethyl)-4-(4-methylfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

Teplota tání: 178 až 180 °C (rozkl.). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$, volná báze) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,48 (2 H, br), 2,18 až 2,37 (1 H, m), 2,46 (3 H, s), 3,69 (2 H, s), 4,22 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 6,95 až 7,04 (1 H, m), 7,17 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 7,37 až 7,53 (2 H, m), 8,43 až 8,53 (1 H, m). Pro $C_{21}H_{24}N_2O$.HCl.0,5 H_2O vypočteno: 68,93 % C, 7,16 % H, 7,66 % N; nalezeno: 69,25 % C, 7,11 % H, 7,30 % N.

Příklad 126

3-(Aminomethyl)-6-fluor-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,12 (2 H, br), 2,15 až 2,38 (1 H, m), 3,67 (2 H, s), 4,20 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 6,56 (1 H, dd, J = 2,6 a 10,6 Hz), 7,13 (1 H, dt, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,23 až 7,33 (2 H, m), 7,41 až 7,57 (3 H, m), 8,48 (1 H, dd, J = 5,8 a 8,8 Hz). Pro $C_{20}H_{21}FN_2O$.0,25 H_2O vypočteno: 73,04 % C, 6,59 % H, 8,52 % N; nalezeno: 73,32 % C, 6,72 % H, 8,43 % N.

Příklad 127

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-methoxy-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,26 (2 H, br), 2,15 až 2,38 (1 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,67 (3 H, s), 4,18 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 6,30 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 7,23 až 7,34 (2 H, m), 7,39 až 7,57 (3 H, m), 8,41 (1 H, d, J = 8,8 Hz). Pro $C_{21}H_{24}N_2O_2$ vypočteno: 74,97 % C, 7,19 % H, 8,33 % N; nalezeno: 74,73 % C, 7,40 % H, 8,32 % N.

Příklad 128

3-(Aminomethyl)-6-ethoxy-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,21 (2 H, br), 1,33 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,13 až 2,38 (1 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,88 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,18 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 6,29 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,01 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,22 až 7,32 (2 H, m), 7,41 až 7,55 (3 H, m), 8,39 (1 H, d, J = 8,8 Hz). Pro $C_{22}H_{26}N_2O_2$ vypočteno: 75,40 % C, 7,48 % H, 7,99 % N; nalezeno: 75,43 % C, 7,69 % H, 8,17 % N.

Příklad 129

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-6-propoxy-1(2H)-isochinolinon

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 0,99 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,32 (2 H, br), 1,61 až 1,82 (2 H, m), 2,13 až 2,38 (1 H, m), 3,64 (2 H, s), 3,77 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,18 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 6,28 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,01 (1 H, dd, J = 2,6 a 9,2 Hz), 7,22 až 7,31 (2 H, m), 7,42 až 7,56 (3 H, m), 8,39 (1 H, d, J = 9,2 Hz). Pro $C_{23}H_{28}N_2O_2$ vypočteno: 75,79 % C, 7,74 % H, 7,69 % N; nalezeno: 75,81 % C, 7,45 % H, 7,56 % N.

Příklad 130

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6,7-dimethoxy-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,34 (2 H, br), 2,15 až 2,40 (1 H, m), 3,66 (5 H, s), 4,01 (3 H, s), 4,21 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 6,28 (1 H, s), 7,25 až 7,35 (2 H, m), 7,40 až 7,57 (3 H, m), 7,87 (1 H, s). Pro $C_{22}H_{26}N_2O_3.0,5\ H_2O$ vypočteno: 70,38 % C, 7,25 % H, 7,46 % N; nalezeno: 70,56 % C, 7,36 % H, 7,39 % N.

Příklad 131

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karbonitril jako hydrochlorid

1) Roztok 3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6--karboxamidu (syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 109 (1)) (0,3 g, 0,67 mmolu) a chloridu kyseliny kyanurové (0,37 g, 2 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (3 ml) se 1 hodinu míchá při 0 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt postupně vodou, 10% vodným roztokem kyseliny citronové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak amorfní pevná látka, *terc*-butyl-[(6-kyano-2-isobutyl-4-fenyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,28 g, 97 %). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,24 (1 H, m), 4,09 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,43 (1 H, bs), 7,21 až 7,29 (3 H, m), 7,51 až 7,59 (3 H, m), 7,65 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,0 Hz), 8,55 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karbonitril jako hydrochlorid se syntetizuje z *terc*-butyl-[(6-kyano-2-isobutyl-4-fenyl-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinyl)methylkarbamátu] stejným způsobem jako v příkladu 1 (7). ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 (1 H, m), 3,89 (2 H, s), 4,11 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 7,22 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,42 až 7,46 (2 H, m), 7,58 až 7,61 (3 H, m), 7,97 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,48 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,67 (3 H, bs).

Příklad 132

3-(Aminomethyl)-4-fenyl-6-(1-pyrrolidinylkarbonyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Směs 3-*terc*-butoxykarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6--karboxylové kyseliny (syntetizované podle způsobu podobného způsobu v příkladu 108 (1)) (100 mg, 0,22 mmolu), kyseliny chlorovodíkové, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu jako hydrochloridu (63 mg, 0,33 mmolu), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolu (30 mg, 0,22 mmolu), pyrrolidinu (31 mg, 0,44 mmolu) a N,N-dimethylformamidu (3 ml) se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Tato reakční směs se nalije do 10% vodného roztoku kyseliny citronové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak 3-(*terc*-butoxykarbonylaminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-6-(1)]pyrrolidinylkarbonyl)-1(2H)-isochinolinon (70 mg, 64 %) jako amorfní pevná látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 1,79 až 1,99 (4 H, m), 2,25 (1 H, m), 3,21 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,57 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,09 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,21 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,44 (1 H, bs), 7,08 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,21 až 7,27 (2 H, m), 7,45 až 7,51 (3 H, m), 7,56 (1 H, dd, J = 8,4 a 1,6 Hz), 8,50 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-6-(1-pyrrolidinylkarbonyl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid se syntetizuje ze 3-(*terc*-butoxykarbonylaminomethyl)-2-isobutyl-4--fenyl-6-(1-pyrrolidinylkarbonyl)-1(2H)-isochinolinonu stejným způsobem jako v příkladu 1 (7). ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,70 až 1,90 (4 H, m), 2,11 (1 H, m), 3,20 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,90 (2 H, t, J = 6,2Hz), 3,88 (2 H, s), 4,09 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,39 až 7,44 (2 H, m), 7,56 až 7,64 (3 H, m), 7,69 (1 H, dd, J = 8,4 a 1,6 Hz), 8,37 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,55 (3 H, bs).

Sloučeniny z následujících příkladů 133 až 141 byly syntetizovány podle způsobu podobného způsobu v příkladu 132.

Příklad 133

3-Aminomethyl-N-benzyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid jako hydrochlorid

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 (1 H, m), 3,88 (2 H, s), 4,09 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,36 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,22 až 7,34 (5 H, m), 7,40 až 7,45 (3 H, m), 7,57 až 7,60 (3 H, m), 8,04 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,41 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (3 H, bs), 9,28 (1 H, t, J = 6,0 Hz).

Příklad 134

3-Aminomethyl-2-isobutyl-N-methyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid jako hydrochlorid

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 (1 H, m), 2,72 (3 H, d, J = 4,8 Hz), 3,87 (2 H, s), 4,09 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 7,39 až 7,43 (3 H, m), 7,54 až 7,60 (3 H, m), 7,95 (1 H, dd, J = 8,6 a 1,6 Hz), 8,39 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,60 (3 H, bs), 8,64 (1 H, t, J = 4,8 Hz).

Příklad 135

3-Aminomethyl-N-cyklopropyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid jako hydrochlorid

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,49 až 0,59 (2 H, m), 0,62 až 0,71 (2 H, m), 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 (1 H, m), 2,73 (1 H, m), 3,88 (2 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 7,39 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,40 až 7,43 (2 H, m), 7,58 až 7,61 (3 H, m), 7,94 (1 H, dd, J = 8,4 a 1,4 Hz), 8,37 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,46 (3 H, bs), 8,66 (1 H, t, J = 4,0 Hz).

Příklad 136

3-Aminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-N-propyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid jako hydrochlorid

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,83 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,40 až 1,60 (2 H, m), 2,11 (1 H, m), 3,15 (2 H, m), 3,88 (2 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 7,39 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,39 až 7,43 (2 H, m), 7,57 až 7,60 (3 H, m), 7,97 (1 H, dd, J = 8,4 a 1,6 Hz), 8,39 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,45 (3 H, bs), 8,66 (1 H, t, J = 4,8 Hz).

Příklad 137

3-Aminomethyl-N-ethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid jako hydrochlorid

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (3 H, t, J = 7,0), 2,11 (1 H, m), 3,15 až 3,29 (2 H, m), 3,87 (2 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 7,38 až 7,43 (3 H, m), 7,55 až 7,63 (3 H, m), 7,97 (1 H, dd, J = 8,4 a 1,8 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,45 (3 H, bs), 8,68 (1 H, t, J = 5,0 Hz).

Příklad 138

3-Aminomethyl-N,N-dimethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid jako hydrochlorid

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 (1 H, m), 2,78 (3 H, s), 2,91 (3 H, s), 3,88 (2 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 6,84 (1 H, d, J = 1,0 Hz), 7,39 až 7,43 (2 H, m), 7,54 až 7,61 (4 H, m), 8,37 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,50 (3 H, bs).

Příklad 139

Ethyl-[N-[(3-aminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-yl)karbony]glycinát jako hydrochlorid

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,17 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,11 (1 H, m), 3,88 (2 H, s), 3,94 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,08 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,08 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 7,39 až 7,43 (3 H, m), 7,57 až 7,60 (3 H, m), 8,00 (1 H, dd, J = 8,4 a 1,6 Hz), 8,43 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,43 (3 H, bs), 9,15 (1 H, t, J = 5,6 Hz).

Příklad 140

3-(Aminomethyl)-6-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)karbony]-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,20 až 1,80 (6 H, m), 2,11 (1 H, m), 2,90 až 3,30 (2 H, m), 3,67 (1 H, m), 3,89 (2 H, s), 4,07 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 4,80 (1 H, bs), 6,83 (1 H, m), 7,40 až 7,43 (2 H, m), 7,54 až 7,61 (4 H, m), 8,38 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,46 (3 H, bs).

Příklad 141

3-Aminomethyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid jako hydrochlorid

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,12 (1 H, m), 3,89 (2 H, s), 4,00 až 4,10 (4 H, m), 7,39 až 7,44 (3 H, m), 7,57 až 7,61 (3 H, m), 8,02 (1 H, dd, J = 8,6 a 1,4 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,46 (3 H, bs), 9,31 (1 H, t, J = 6,3 Hz).

Příklad 142

3-Aminomethyl-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid jako hydrochlorid

1) K roztoku anhydridu kyseliny 4-bromftalové (50 g, 220 mmolů) ve fluorbenzenu (300 ml) se za chlazení ledem po malých dávkách přidá chlorid hlinitý (60 g, 450 mmolů). Získaná směs se míchá za teploty místnosti 15 hodin. Tato reakční směs se nalije do ledové vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Vyloučené krystaly byly isolovány odfiltrováním. Krystaly byly překrystalovány z ethylacetátu. Získá se tak pevná látka směsi (9: 1) (7 g, 10 %) 2-(4-fluorbenzoyl)-4-brombenzoové kyseliny a 2-(4-fluorbenzoyl)-5-brombenzoové kyseliny.

2-(4-Fluorbenzoyl)-4-brombenzoová kyselina: ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 7,06 až 7,17 (2 H, m), 7,50 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,69 až 7,79 (3 H, m), 7,95 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) Pevná 6-brom-4-(4-fluorfenyl)-1H-isochromen-3-karboxylová kyselina (5,5 g, 69 %) byla získána z 2-(4-fluorbenzoyl)-4-brombenzoové kyseliny (7 g, 22 mmoly) stejným způsobem jako v příklad 106 (2). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 7,21 až 7,27 (5 H, m), 7,79 (1 H, dd, J = 8,4 a 1,8 Hz), 8,27 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

3) 6-Brom-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-3-karboxylová kyselina (5,3 g, 85 %) byla získána jako krystaly ze 6-brom-4-(4-fluorfenyl)-1H-isochromen-3--karboxylové kyseliny (5,4 g, 14,9 mmolu) stejným způsobem jako v příkladu 106 (3). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 2,28 (1 H, m), 4,02 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 7,12 až 7,25 (3 H, m), 7,33 až 7,41 (2 H, m), 7,61 (1 H, dd, J = 8,4 a 1,8 Hz), 8,34 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

4) 6-Brom-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon (4,9 g, 96 %) byl získán jako krystaly ze 6-brom-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon--3-karboxylové kyseliny (5,3 g, 12,6 mmolu) stejným způsobem jako v příkladu 106 (4). Teplota tání: 194 až 196 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,94 (1 H, t, J = 6,0 Hz), 2,21 (1 H, m), 4,20 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,44 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 7,09 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,18 až 7,34 (4 H, m), 7,52 (1 H, dd, J = 8,6 a 1,8 Hz), 8,26 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

5) 6-Brom-3-chlormethyl-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon (4,5 g, 90 %) byl získán jako krystaly ze 6-brom-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)--isochinolinonu (4,8 g, 11,9 mmolu) stejným způsobem jako v příkladu 106 (5). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 2,21 (1 H, m), 4,17 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,36 (2 H, s), 7,11 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,19 až 7,36 (4 H, m), 7,60 (1 H, dd, J = 8,4 a 1,8 Hz), 8,34 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

6) 3-(*terc*-Butoxykarbonylaminomethyl)-6-brom-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon (4,5 g, 86 %) byl získán jako krystaly ze 6-brom-3-chlormethyl-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinonu (4,5 g, 10,6 mmolu) stejným způsobem jako v příkladu 106 (6), (7). ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,19 (1 H, m), 4,05 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,18 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 4,43 (1 H, bs), 7,05 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,21 až 7,24 (4 H, m), 7,56 (1 H, dd, J = 8,6 a 1,8 Hz), 8,31 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

7) Methylester 3-(*terc*-butoxykarbonylaminomethyl)-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)--isochinolinon-6-karboxylové kyseliny (1,4 g, 33 %) byl získán jako krystaly ze 3--(*terc*-butoxykarbonylaminomethyl)-6-brom-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinonu (4,5 g, 8,9 mmolu) stejným způsobem jako v příkladu 107 (2). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,24 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,21 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 4,45 (1 H, bs), 7,22 až 7,26 (4 H, m), 7,62 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,05 (1 H, dd, J = 8,4 a 2,0 Hz), 8,52 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

8) 3-(*terc*-Butoxykarbonylaminomethyl)-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon--6-karboxylová kyselina (1,1 g, 92 %) byla získána jako pevná látka z methylesteru 3-(*terc*-butoxykarbonylaminomethyl)-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-6--karboxylové kyseliny (1,2 g, 2,5 mmolu) stejným způsobem jako v příkladu 108 (1). ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,38 (9 H, s), 2,17 (2 H, m), 3,93 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 3,99 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 7,33 (1 H, bs), 7,37 až 7,48 (4 H, m), 7,51 (1 H, d, J = 1,4 H), 8,00 (1 H, dd, J = 8,4 a 1,4 Hz), 8,40 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

9) 3-(*terc*-Butoxykarbonylaminomethyl)-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon--6-karboxamid (0,57 g, 95 %) byl získán jako pevná látka z 3-(*terc*-butoxykarbonylaminomethyl)-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxylové kyseliny (0,6 g, 1,3 mmolu) stejným způsobem jako v příkladu 109 (1). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,26 (2 H, m), 4,07 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,20 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 4,62 (1 H, bs), 5,12 (1 H, bs), 6,03 (1 H, bs), 7,22 až 7,26 (4 H, m), 7,38 (1 H, s), 7,74 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,44 (1 H, bs).

10) K roztoku 3-(*terc*-butoxykarbonylaminomethyl)-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)--isochinolinon-6-karboxamidu (0,5 g, 1,1 mmolu) v tetrahydrofuranu (2 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (10 ml). Získaný roztok se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z diethyletheru. Získá se tak 3-aminomethyl-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl--1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid jako hydrochlorid (0,37 g, 85 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 218 až 220 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,10 (1 H, m), 3,86 (2 H, d, J = 4,6 Hz), 4,08 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 7,36 až 7,46 (5 H, m), 7,59 (1 H, s), 8,00 (1 H, dd, J = 8,4 a 1,6 Hz), 8,17 (1 H, s), 8,37 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,55 (3 H, bs).

Příklad 143

Methylester 3-aminomethyl-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxylové kyseliny jako hydrochlorid

Tato sloučenina se syntetizuje z methylesteru 3-(*terc*-butoxykarbonylaminomethyl)-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxylové kyseliny stejným způsobem jako v příkladu 142(10). ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,88 (2 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,39 až 7,52 (5 H, m), 8,08 (1 H, dd, J = 8,4 a 1,6 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,50 (3 H, s).

Příklad 144

3-Aminomethyl-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxylová kyselina jako hydrochlorid

Tato sloučenina se syntetizuje ze 3-(*terc*-butoxykarbonylaminomethyl)-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxylové kyseliny stejným způsobem jako v příkladu 142(10). ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,14 (1 H, m), 3,89 (2 H, s), 4,08 (1 H, s, J = 7,8 Hz), 7,39 až 7,52 (5 H, m), 8,06 (1 H, dd, J = 8,4 a 1,6 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,50 (3 H, bs).

Příklad 145

3-Aminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid [3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid]

K roztoku 3-aminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamidu ve formě hydrochloridu (2,04 g, 5 mmolů) ve vodě (20 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (10 ml) a získaná směs se míchá za teploty místnosti 10 minut. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chlori-

du sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány z ethylacetátu. Získá se tak 3-aminomethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid (0,87 g, 82,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 208 °C. Pro $C_{21}H_{23}N_3O_2$ vypočteno: 72,18 % C, 6,63 % H, 12,03 % N; nalezeno: 72,10 % C, 6,56 % H, 11,88 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (2 H, bs), 2,20 až 2,34 (1 H, m), 3,68 (2 H, s), 4,23 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 5,72 (1 H, bs), 6,01 (1 H, bs), 5,89 (1 H, bs), 7,26 až 7,31 (2 H, m), 7,20 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,46 až 7,57 (3 H, m), 7,79 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,54 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

Rentgenová práškovaná difrakční data:

difrakční úhel: 2θ (°)	spacing: hodnota d value (.10^{-1} nm)
5,98	14,8
7,88	11,2
8,44	10,5
17,1	5,19

Rekrystalizace z ethylacetátu stejným způsobem poskytla krystaly s odlišnou krystalovou formou.

Rentgenová práškovaná difrakční data:

difrakční úhel: 2θ (°)	spacing: hodnota d (.10^{-1} nm)
7,22	11,4
9,80	9,02
12,1	7,32
13,5	6,53
17,9	4,94
19,6	4,52
20,6	4,30
21,8	4,08

Příklad 146

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid jako hydrochlorid

1) Roztok anhydridu kyseliny 4-bromftalové (22,70 g, 100 mmolů) a ethylesteru 2-(cyklopropylmethylamino)octové kyseliny (18,87 g, 120 mmolů) v tetrahydrofuranu (150 ml) se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v N,N-dimethylformamidu (150 ml) a k tomuto roztoku byl přidán uhličitan draselný (14,82 g, 100 mmolů) a ethyljodid (9,6 ml, 120 mmolů). Tato směs se míchá za teploty místnosti 12 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v ethanolu (150 ml). K tomuto roztoku se přidá 20% ethanolický roztok 20% ethoxidu sodného (68,10 g, 200 mmolů). Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Výsledná reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové (300 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu a složka eluovaná jako první byla zahuštěna. Získá se tak ethylester 7-brom-2-cyklopropylmethyl-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (11,14 g, 30,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 105 až 105,5 °C. Pro $C_{16}H_{16}NO_4Br$ vypočteno: 52,48 % C, 4,40 % H, 3,82 % N; nalezeno: 52,50 % C, 4,31 % H, 3,80 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,32 až 0,54 (4 H, m), 0,97 až 1,14 (1 H, m), 1,47 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,34 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,45 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,85 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,02 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,59 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 11,25 (1 H, s).

Později eluovaná složka byla zahuštěna. Získá se tak ethylester 6-brom-2-cyklopropylmethyl-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (11,02

g, 30,1 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 64 až 65 °C. Pro $C_{16}H_{16}NO_4Br$ vypočteno: 52,48 % C, 4,40 % H, 3,82 % N; nalezeno: 52,36 % C, 4,31 % H, 3,87 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,32 až 0,54 (4 H, m), 0,97 až 1,13 (1 H, m), 1,48 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,33 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,52 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,78 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,5 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,30 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 11,16 (1 H, s).

2) K roztoku ethylesteru 6-brom-2-cyklopropylmethyl-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro--3-isochinolinkarboxylové kyseliny (7,32 g, 20 mmolů), 1-butanolu (2,7 ml, 30 mmolů) a tributylfosfinu (10,0 ml, 40 mmolů) v tetrahydrofuranu (100 ml) se přidá 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin (10,09 g, 40 mmolů) a směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 6-brom-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (7,24 g, 85,8 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,39 až 0,57 (4 H, m), 1,02 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,13 až 1,31 (1 H, m), 1,45 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 až 1,63 (2 H, m), 1,73 až 1,87 (2 H, m), 3,90 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 3,96 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,47 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,65 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,78 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,29 (1 H, dd, J = 5,4 a 8,6 Hz).

3) K roztoku ethylesteru 6-brom-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinkarboxylové kyseliny (7,18 g, 17 mmolů) v tetrahydrofuranu (20 ml) a ethanolu (20 ml) se přidá vodný roztok (10 ml) hydroxidu sodného (2,04 g, 51 mmol). Získaná směs byla vařena pod zpětným chladičem za zahřívání po dobu 12 hodin. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 6-brom--4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (6,41 g, 95,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 166 až 167 °C. Pro $C_{18}H_{20}NO_4Br$ vypočteno: 54,84 % C, 5,11 % H, 3,55 % N; nalezeno: 54,78 % C, 4,98 % H, 3,27 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,41 až 0,57 (4 H, m), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,22 až 1,35 (1 H, m), 1,45 až 1,63 (2 H, m), 1,75 až 1,89 (2 H, m), 3,98 až 4,08 (4 H, m),

7,63 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,8 Hz), 7,68 (1 H, bs), 7,82 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

4) K roztoku 6-brom-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (6,31 g, 16 mmolů) v tetrahydrofuranu (50 ml) přidá oxalylchlorid (1,7 ml, 19,2 mmolu) a N,N-dimethylformamid (2 kapky) a získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml). Získaný roztok se přikape k suspenzi tetrahydridoboritanu sodného (2,11 g, 56 mmolů) v 1,2-dimethoxyethanu (30 ml) při 0 °C. Získaná směs se míchá 1 hodinu při 0 °C. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 6-brom-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-3-hydroxymethyl-1(2H)-isochinolinon (5,87 g, 96,5 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 111 až 112 °C. Pro $C_{18}H_{22}NO_3Br$ vypočteno: 56,85 % C, 5,83 % H, 3,68 % N; nalezeno: 56,69 % C, 5,67 % H, 3,59 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,42 až 0,58 (4 H, m), 1,04 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,12 až 1,25 (1 H, m), 1,49 až 1,68 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 2,48 (1 H, bs), 3,88 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,83 (2 H, s), 7,56 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,20 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

5) K roztoku 6-brom-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-3-hydroxymethyl-1(2H)-isochinolinonu (5,70 g, 15 mmolů) v toluenu (50 ml) se přidá thionylchlorid (2,2 ml, 30 mmolů). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak 6-brom-4-butoxy-3-chlormethyl-2-cyklopropylmethyl-1(2H)-isochinolinon (5,72 g, 95,7 %) ve formě krystalů. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,44 až 0,61 (4 H, m), 1,02 až 1,30 (4 H, m), 1,53 až 1,68 (2 H, m), 1,71 až 1,97 (2 H, m), 4,00 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,21 (2 H, d,

J = 6,6 Hz), 4,84 (2 H, s), 7,63 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 7,88 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

6) Roztok 6-brom-4-butoxy-3-chlormethyl-2-cyklopropylmethyl-1(2H)-isochinolinonu (5,58 g, 14 mmolů) a ftalimidu draselného (3,89 g, 21 mmol) v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se míchá za teploty místnosti 5 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu a hexanu. Získá se tak 2-[(6-brom-4-butoxy--2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)--dion (6,57 g, 94,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 156 až 157 °C. Pro $C_{26}H_{25}$. .N_2O_4Br vypočteno: 61,30 % C, 4,95 % H, 5,50 % N; nalezeno: 61,39 % C, 5,06 % H, 5,47 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,45 až 0,50 (4 H, m), 0,97 až 1,08 (4 H, m), 1,44 až 1,61 (1 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 3,99 (2 H, t, J = 6,7 Hz), 4,16 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 5,07 (2 H, s), 7,59 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,8 Hz), 7,71 až 7,85 (4 H, m), 7,86 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,27 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

7) K roztoku 2-[(6-brom-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (6,62 g, 13 mmolů) v ethanolu (50 ml) se přidá hydrazin-monohydrát (0,13 ml, 2,7 mmolu). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (30 ml) a k získanému roztoku se přidá di-*terc*-butyl-dikarbonát (4,5 ml, 19,5 mmolu). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak *terc*-butyl-[(6-brom--4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (4,41 g, 70,8 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 118 až 119 °C. Pro $C_{23}H_{31}N_2O_4Br$

vypočteno: 57,62 % C, 6,52 % H, 5,84 % N; nalezeno: 57,79 % C, 6,37 % H, 5,71 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,50 až 0,55 (4 H, m), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,13 až 1,26 (1 H, m), 1,46 (9 H, s), 1,47 až 1,68 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 3,86 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,09 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,53 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,79 (1 H, bs), 7,58 (1 H, dd, J = 2,0 a 8, 6 Hz), 7,82 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,26 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

8) Směs *terc*-butyl-[(6-brom-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (4,08 g, 8,5 mmolu), 1,3-bis(difenylfosfino)propanu (0,35 g, 0,85 mmolu) a triethylaminu (1,3 ml, 9,4 mmolu) v dimethylsulfoxidu (60 ml) a methanolu (40 ml) se míchá pod atmosférou oxidu uhelnatého za teploty místnosti 30 minut. K takto získané směsi se přidá octan paladnatý (0,19 g, 0,85 mmolu) a směs se míchá pod atmosférou oxidu uhelnatého při 70 °C 15 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak methylester 4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (3,41 g, 87,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 139 až 140 °C. Pro $C_{25}H_{34}N_2O_6$ vypočteno: 65,48 % C, 7,47 % H, 6,11 % N; nalezeno: 65,59 % C, 7,53 % H, 6,13 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,52 až 0,55 (4 H, m), 1,06 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,15 až 1,30 (1 H, m), 1,46 (9 H, s), 1,53 až 1,68 (2 H, m), 1,83 až 1,97 (2 H, m), 3,91 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,99 (3 H, s), 3,91 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,56 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,81 (1 H, bs), 8,09 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,40 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,48 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

9) K roztoku methylesteru 4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (2,98 g, 6,5 mmolu) v tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (10 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (10 ml). Získaná směs se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethyl-

acetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylová kyselina (2,62 g, 90,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 197 až 198 °C. Pro $C_{24}H_{32}N_2O_6$ vypočteno: 64,85 % C, 7,26 % H, 6,30 % N; nalezeno: 64,95 % C, 7,26 % H, 6,29 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,51 až 0,53 (4 H, m), 1,07 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,13 až 1,30 (1 H, m), 1,50 (9 H, s), 1,53 až 1,72 (2 H, m), 1,85 až 1,99 (2 H, m), 3,91 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,09 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,56 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 4,47 (1 H, bs), 8,08 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,30 (1 H, bs), 8,39 (1 H, d, J = 8,5 Hz).

10) Roztok 4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (0,89 g, 2 mmoly), hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (0,77 g, 4 mmoly) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,61 g, 4 mmoly) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid (0,82 g, 93,2 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 202 až 203 °C. Pro $C_{24}H_{33}N_3O_5$ vypočteno: 64,99 % C, 7,50 % H, 9,47 % N; nalezeno: 64,89 % C, 7,68 % H, 9,42 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,52 až 0,56 (4 H, m), 1,03 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,18 až 1,29 (1 H, m), 1,48 (9 H, s), 1,49 až 1,66 (2 H, m), 1,86 až 1,94 (2 H, m), 3,87 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,10 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,54 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 5,24 (1 H, bs), 6,03 (1 H, bs), 6,60 (1 H, bs), 7,72 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,04 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

11) K roztoku 4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamidu (0,27 g, 0,6 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaný roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diethyletherem. Získá

se tak 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid jako hydrochlorid (0,21 g, 91,3 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 164 až 165 °C. Pro $C_{19}H_{26}N_3O_3Cl.0,5\ H_2O$ vypočteno: 58,68 % C, 7,00 % H, 10,81 % N; nalezeno: 59,03 % C, 6,85 % H, 10,82 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,45 až 0,49 (4 H, m), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,09 až 1,21 (1 H, m), 1,52 až 1,63 (2 H, m), 1,83 až 1,99 (2 H, m), 3,99 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 4,08 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 4,23 (2 H, s), 7,71 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,23 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,38 (1 H, s), 8,68 (3 H, bs).

Příklad 147

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) K roztoku 4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-cyklopropylmethyl-1--oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (příklad 146 (9)) (0,45 g, 3,5 mmolu) a N-methylmorfolinu (0,13 ml, 1,2 mmolu) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá ethylester chlormravenčí kyseliny (0,12 ml, 1,2 mmolu) při 0 °C a směs se míchá při 0 °C 10 minut. K takto získané směsi byl přidán tetrahydridoboritan sodný (0,11 g, 3 mmoly) a methanol (5 ml) a směs se míchá při 0 °C 1 hodinu. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Vyloučené krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[(4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-6-hydroxymethyl-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,33 g, 76,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 171 až 172 °C. Pro $C_{24}H_{34}N_2O_5$ vypočteno: 66,95 % C, 7,96 % H, 6,51 % N; nalezeno: 66,65 % C, 7,82 % H, 6,63 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,51 až 0,56 (4 H, m), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,19 až 1,26 (1 H, m), 1,49 až 1,57 (11 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 2,27 (1 H, bs), 3,82 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,07 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,51 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,80 (2 H, s), 5,53 (1 H, s), 7,38 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,46 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

2) K roztoku *terc*-butyl-[(4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-6-hydroxymethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,45 g, 3,5 mmolu) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá oxid manganičitý (0,12 g) a směs se míchá za teploty místnosti 12 hodin. Oxid manganičitý se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[(4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-6-formyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,33 g, 76,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 151 až 152 °C. Pro $C_{24}H_{32}N_2O_5$ vypočteno: 67,27 % C, 7,53 % H, 6,54 % N; nalezeno: 67,08 % C, 7,55 % H, 6,54 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,53 až 0,56 (4 H, m), 1,06 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,16 až 1,28 (1 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,55 až 1,68 (2 H, m), 1,87 až 1,96 (2 H, m), 3,92 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,57 (2 H, d, J = 5,7 Hz), 4,82 (1 H, bs), 7,96 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,19 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,57 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 10,19 (1 H, s).

3) Roztok *terc*-butyl-[(4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-6-formyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,34 g, 0,8 mmolu), p-toluensulfonylmethyl-isokyanidu (0,16 g, 0,8 mmolu) a uhličitanu draselného (0,22 g, 1,6 mmolu) v methanolu (10 ml) byl zahříván pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,33 g, 76,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 160 až 161 °C. Pro $C_{26}H_{33}N_3O_5$ vypočteno: 66,79 % C, 7,11 % H, 8,99 % N; nalezeno: 66,63 % C, 7,14 % H, 9,01 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,52 až 0,56 (4 H, m), 1,07 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,12 až 1,26 (1 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,58 až 1,71 (2 H, m), 1,87 až 1,96 (2 H, m), 3,92 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,12 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,56 (2 H, d, J = 5,7 Hz), 4,84 (1 H, bs), 7,53 (1 H, s), 7,75 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,4 Hz), 7,97 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,46 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

4) K roztoku *terc*-butyl-[[4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1-oxo-1,2--dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,19 g, 0,4 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaný roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diethyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,15 g, 93,8 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 124 až 126 °C. Pro $C_{21}H_{26}N_3O_3Cl.1,25\ H_2O$ vypočteno: 59,15 % C, 6,74 % H, 9,85 % N; nalezeno: 59,12 % C, 6,58 % H, 9,71 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,46 až 0,49 (4 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,15 až 1,28 (1 H, m), 1,54 až 1,69 (2 H, m), 1,83 až 1,95 (2 H, m), 3,99 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,08 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 7,99 až 8,01 (3 H, m), 8,36 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 8,63 (1 H, s), 8,74 (3 H, bs).

Příklad 148

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid jako hydrochlorid

1) K roztoku ethyletheru diethylfosfonoctové kyseliny (0,99 ml, 5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se přidá hydrid sodný (0,20 g, 5 mmolu) (60% v oleji) a směs se míchá za teploty místnosti 10 minut. K takto získané směsi se přidá roztok *terc*--butyl-[(4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-6-formyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (příklad 2 (2)) (2,14 g, 5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) a směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester (E)-3-(4-butoxy-3--[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-2-propenové kyseliny (1,92 g, 77,1 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 166 až 167 °C. Pro $C_{28}H_{38}N_2O_6$ vypočteno: 67,45 % C, 7,68 % H, 5,62 % N; nalezeno: 67,40 % C, 7,65 % H, 5,44 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,51 až 0,55 (4 H, m), 1,06 (3

H, t, J = 7,1 Hz), 1,14 až 1,27 (1 H, m), 1,37 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,47 až 1,69 (2 H, m), 1,83 až 1,97 (2 H, m), 3,89 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,12 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,30 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,55 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,78 (1 H, bs), 6,58 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,66 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 7,78 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 8,42 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) K roztoku ethylesteru (E)-3-(4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-2-propenové kyseliny (1,00 g, 2 mmoly) v tetrahydrofuranu (10 ml) a ethanolu (10 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (4 ml). Získaná směs se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak (E)-3-(4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-2-propenová kyselina (0,92 g, 97,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 229 až 230 °C. Pro $C_{26}H_{34}N_2O_6$ vypočteno: 66,36 % C, 7,28 % H, 5,95 % N; nalezeno: 66,05 % C, 7,22 % H, 5,66 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,50 až 0,55 (4 H, m), 1,07 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,12 až 1,28 (1 H, m), 1,48 (9 H, s), 1,49 až 1,70 (2 H, m), 1,84 až 1,98 (2 H, m), 3,89 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,10 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,55 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 5,12 (1 H, bs), 6,59 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,73 (1 H, s), 7,85 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

3) Roztok (E)-3-(4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-2-propenové kyseliny (0,71 g, 1,5 mmolu), hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (0,58 g, 3 mmoly) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,46 g, 3 mmoly) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak (E)-3-(4-bu-

toxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinyl)-2-propenamid (0,67 g, 95,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 198 až 199 °C. Pro $C_{26}H_{35}N_3O_5.0,5\ H_2O$ vypočteno: 65,87 % C, 7,55 % H, 8,86 % N; nalezeno: 65,86 % C, 7,89 % H, 8,68 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,50 až 0,54 (4 H, m), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,12 až 1,26 (1 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,48 až 1,67 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,10 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,54 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 5,40 (1 H, bs), 5,89 (1 H, bs), 6,05 (1 H, bs), 6,60 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,56 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,4 Hz), 7,69 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 7,73 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 8,31 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

4) K roztoku (E)-3-(4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-1-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-2-propenamidu (0,38 g, 0,8 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaný roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid jako hydrochlorid (0,31 g, 96,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 188 až 190 °C. Pro $C_{21}H_{28}N_3O_3Cl.2\ H_2O$ vypočteno: 57,07 % C, 7,30 % H, 9,51 % N; nalezeno: 56,82 % C, 7,06 % H, 9,49 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,45 až 0,48 (4 H, m), 1,02 (3 H, t, J = 6,9 Hz), 1,13 až 1,24 (1 H, m), 1,47 až 1,69 (2 H, m), 1,79 až 1,99 (2 H, m), 4,05 (2 H, bs), 4,22 (2 H, bs), 4,32 (2 H, bs), 6,85 (1 H, d, J = 15,4 Hz), 7,28 (1 H, bs), 7,63 (1 H, d, J = 15,4 Hz), 7,80 až 7,88 (3 H, m), 8,30 (1 H, d, J = 7,0 Hz), 8,68 (3 H, bs).

Příklad 149

2-[[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-oxy]acetamid jako hydrochlorid

1) Roztok anhydridu kyseliny 4-fluorftalové (24,99 g, 150 mmolů) a ethylesteru 2--(cyklopropylmethylamino)octové kyseliny (23,58 g, 150 mmolů) v tetrahydrofuranu

(200 ml) se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v N,N-dimethylformamidu (200 ml). K získanému roztoku se přidá uhličitan draselný (20,73 g, 150 mmolů) a ethyljodid (14,4 ml, 180 mmolů). Tato směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v ethanolu (300 ml). K tomuto roztoku byl přidán 20% ethanolický roztok ethoxidu sodného (102 g, 300 mmolů). Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Výsledná reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové (300 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu a složka eluovaná jako první byla zahuštěna. Získá se tak ethylester 2-cyklopropylmethyl-7-fluor-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (13,11 g, 28,6 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 88 až 89 °C. Pro $C_{16}H_{16}NO_4F$ vypočteno: 62,94 % C, 5,28 % H, 4,59 % N; nalezeno: 62,96 % C, 5,23 % H, 4,61 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,34 až 0,52 (4 H, m), 1,04 až 1,13 (1 H, m), 1,48 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,35 (2 H, d, J = 6,9 Hz), 4,51 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,44 až 7,50 (1 H, m), 8,09 (1 H, dd, J = 2,6 a 6,2 Hz), 8,19 (1 H, dd, J = 6,2 a 8,4 Hz), 11,36 (1 H, s).

Později eluovaná složka byla zahuštěna. Získá se tak ethylester 2-cyklopropylmethyl-6-fluor-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (9,34 g, 20,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 61 až 62 °C. Pro $C_{16}H_{16}NO_4F$ vypočteno: 62,94 % C, 5,28 % H, 4,59 % N; nalezeno: 62,75 % C, 5,14 % H, 4,64 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,32 až 0,54 (4 H, m), 1,00 až 1,16 (1 H, m), 1,48 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,33 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,52 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,33 až 7,43 (1 H, m), 7,78 (1 H, dd, J = 2,6 a 9,2 Hz), 8,46 (1 H, dd, J = 5,4 a 8,8 Hz), 11,14 (1 H, s).

2) K roztoku ethylesteru 2-cyklopropylmethyl-6-fluor-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (9,16 g, 30 mmolů), 1-butanolu (3,3 ml, 45 mmolů) a

4) K roztoku 6-benzyloxy-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (7,16 g, 17 mmolů) v tetrahydrofuranu (50 ml) se přidá oxalylchlorid (1,8 ml, 20,4 mmolu) a N,N-dimethylformamid (3 kapek) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (30 ml). Získaný roztok se přikape k suspenzi tetrahydridoboritanu sodného (2,25 g, 59,5 mmolu) v 1,2-dimethoxyethanu (50 ml) při 0 °C. Získaná směs se míchá při 0 °C 1 hodinu. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak 6-benzyloxy-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-3-hydroxymethyl--1(2H)-isochinolinon (1,72 g, 57,1 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 96 až 97 °C. Pro $C_{25}H_{29}NO_4$ vypočteno: 73,68 % C, 7,17 % H, 3,44 % N; nalezeno: 73,53 % C, 7,10 % H, 3,39 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,45 až 0,55 (4 H, m), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,12 až 1,24 (1 H, m), 1,44 až 1,62 (2 H, m), 1,72 až 1,86 (2 H, m), 3,79 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,17 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 4,82 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 5,19 (2 H, s), 7,05 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,11 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,31 až 7,48 (5 H, m), 8,28 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

5) K suspenzi 6-benzyloxy-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-3-hydroxymethyl-1(2H)-isochinolinonu (6,11 g, 15 mmolů) v toluenu (50 ml) se přidá thionylchlorid (2,2 ml, 30 mmolů). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak 6-benzyloxy-4-butoxy-3-chlormethyl-2-cyklopropylmethyl-1(2H)-isochinolinon (6,17 g, 96,7 %) ve formě krystalů. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,47 až 0,55 (4 H, m), 1,03 (3 H, t, J = 7,5 Hz), 1,06 až 1,18 (1 H, m), 1,48 až 1,63 (2 H, m), 1,79 až 1,86 (2 H, m), 3,90 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,20 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,84 (2 H, s), 5,22 (2 H, s), 7,14 až 7,26 (2 H, m), 7,34 až 7,47 (5 H, m), 8,36 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

tributylfosfinu (14,9 ml, 60 mmolů) v tetrahydrofuranu (100 ml) se přidá 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin (15,14 g, 60 mmolů) a směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-6-fluor--1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (9,24 g, 85,2 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,39 až 0,57 (4 H, m), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,12 až 1,21 (1 H, m), 1,41 až 1,62 (5 H, m), 1,73 až 1,87 (2 H, m), 3,91 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 3,96 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,47 (2 H, q, J = 7,3 Hz), 7,19 až 7,30 (1 H, m), 8,73 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,4 Hz), 8,46 (1 H, dd, J = 5,4 a 8,8 Hz).

3) K roztoku ethylesteru 4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-6-fluor-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinkarboxylové kyseliny (9,03 g, 25 mmolů) v tetrahydrofuranu (30 ml) a ethanolu (30 ml) se přidá hydroxid sodný (3,00 g, 75 mmolů). Získaná směs byla vařena pod zpětným chladičem za zahřívání po dobu 12 hodin. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v benzylalkoholu (20 ml) a získaný roztok se přikape k roztoku hydridu sodného (5,0 g, 125 mmolů) (60% v oleji) v benzylakoholu (20 ml). Získaná směs se míchá při 150 °C 12 hodin. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak 6-benzyloxy--4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (7,31 g, 69,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 178 až 179 °C. Pro $C_{25}H_{27}NO_5$ vypočteno: 71,24 % C, 6,46 % H, 3,32 % N; nalezeno: 71,21 % C, 6,68 % H, 3,23 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,41 až 0,52 (4 H, m), 0,97 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,18 až 1,32 (1 H, m), 1,38 až 1,57 (2 H, m), 1,67 až 1,80 (2 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 5,17 (2 H, s), 6,55 (1 H, bs), 6,98 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 7,16 (1 H, dd, J = 2,5 a 8,8 Hz), 7,30 až 7,44 (5 H, m), 8,25 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

6) Roztok 6-benzyloxy-4-butoxy-3-chlormethyl-2-cyklopropylmethyl-1(2H)-isochinolinonu (5,96 g, 14 mmolů) a ftalimidu draselného (3,89 g, 21 mmol) v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se míchá za teploty místnosti 6 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-[(6--benzyloxy-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl]--1H-isoindol-1,3(2H)-dion (7,14 g, 95,1 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 127 až 128 °C. Pro $C_{33}H_{32}N_2O_5$ vypočteno: 73,86 % C, 6,01 % H, 5,22 % N; nalezeno: 73,73 % C, 5,79 % H, 5,22 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,43 až 0,48 (4 H, m), 0,97 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,01 až 1,04 (1 H, m), 1,37 až 1,55 (2 H, m), 1,71 až 1,86 (2 H, m), 3,89 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,15 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 5,06 (2 H, s), 5,20 (2 H, s), 7,12 až 7,17 (2 H, m), 7,30 až 7,46 (5 H, m), 7,70 až 7,86 (4 H, m), 8,32 až 8,38 (1 H, m).

7) K roztoku 2-[(6-benzyloxy-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (6,97 g, 13 mmolů) v ethanolu (50 ml) se přidá hydrazin-monohydrát (1,9 ml, 39 mmolů). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (50 ml) a k tomuto roztoku se přidá di-*terc*-butyl-dikarbonát (4,5 ml, 19,5 mmolu). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak *terc*-butyl--[(6-benzyloxy-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl-karbamát] (6,34 g, 96,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 106 až 107 °C. Pro $C_{30}H_{38}N_2O_5.0{,}25\ H_2O$ vypočteno: 70,50 % C, 7,59 % H, 5,48 % N; nalezeno: 70,61 % C, 7,48 % H, 5,45 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,49 až 0,52 (4 H, m), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,15 až 1,26 (1 H, m), 1,46 (9 H, s), 1,51 až 1,62 (2 H, m), 1,72 až 1,87

(2 H, m), 3,77 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,08 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,51 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,79 (1 H, bs), 5,21 (2 H, s), 7,07 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,14 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,33 až 7,49 (5 H, m), 8,34 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

8) Suspenze *terc*-butyl-[(6-benzyloxy-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (6,08 g, 12 mmolů) a 5% paladia na uhlí (2,0 g) v tetrahydrofuranu (30 ml) a ethanolu (30 ml) se míchá pod atmosférou vodíku za teploty místnosti 2 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[(4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-6-hydroxy-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (4,87 g, 97,6 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 164 až 166 °C. Pro $C_{23}H_{32}N_2O_5$ vypočteno: 66,32 % C, 7,74 % H, 6,73 % N; nalezeno: 66,16 % C, 7,69 % H, 6,82 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,48 až 0,52 (4 H, m), 0,96 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,13 až 1,26 (1 H, m), 1,45 až 1,58 (11 H, m), 1,69 až 1,84 (2 H, m), 3,83 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,12 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,53 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,89 (1 H, bs), 7,06 až 7,12 (2 H, m), 8,25 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 9,24 (1 H, bs).

9) Roztok *terc*-butyl-[(4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-6-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,42 g, 1 mmol), 2-jodacetamidu (0,27 g, 1,5 mmolu) a 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecenu (0,22 ml, 1,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá 10 hodin při 80 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,36 g, 76,6 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 209 až 210 °C. Pro $C_{25}H_{35}N_3O_6$ vypočteno: 63,41 % C, 7,45 % H, 8,87 % N; nalezeno: 63,05 % C, 7,31 % H, 8,61 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,48 až 0,56 (4 H, m), 1,04 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,15 až 1,26 (1 H, m), 1,46 (9 H, s), 1,48 až 1,69 (2 H, m), 1,80 až 1,91 (2 H, m), 3,86 (2 H, t, J = 6,4 Hz),

4,09 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,53 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,62 (2 H, s), 4,86 (1 H, bs), 5,89 (1 H, bs), 6,62 (1 H, bs), 7,06 až 7,12 (2 H, m), 8,36 (1 H, d, J = 9,2 Hz).

10) K roztoku *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1--oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,28 g, 0,6 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaný roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diisopropylétherem. Získá se tak 2-[[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]acetamid jako hydrochlorid (0,23 g, 92,0 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 133 až 134 °C. Pro $C_{20}H_{28}N_3O_4Cl.1,5\ H_2O$ vypočteno: 54,98 % C, 7,15 % H, 9,62 % N; nalezeno: 54,84 % C, 6,90 % H, 9,54 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,43 až 0,46 (4 H, m), 1,00 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,12 až 1,21 (1 H, m), 1,50 až 1,63 (2 H, m), 1,81 až 1,92 (2 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,1 Hz), 4,04 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 4,18 (2 H, s), 4,64 (2 H, s), 7,23 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 8,21 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,68 (3 H, s).

Příklad 150

2-[[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]acetamid jako hydrochlorid

1) Roztok anhydridu 4-fluorftalové kyseliny (24,99 g, 150 mmolů) a ethylesteru 2--(isobutylamino)octové kyseliny (23,88 g, 150 mmolů) v tetrahydrofuranu (200 ml) se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v N,N--dimethylformamidu (200 ml). K tomuto roztoku se přidá uhličitan draselný (20,73 g, 150 mmolů) a ethyljodid (14,4 ml, 180 mmolů). Tato směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem ho-

řečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v ethanolu (300 ml) a k tomuto roztoku se přidá 20% ethanolický roztok ethoxidu sodného (102 g, 300 mmolů). Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Výsledná reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové (300 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu a složka eluovaná jako první byla zahuštěna. Získá se tak ethylester kyseliny 7-fluor-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové (19,2 g, 41,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 104 až 105 °C. Pro $C_{16}H_{18}NO_4F$ vypočteno: 62,53 % C, 5,90 % H, 4,56 % N; nalezeno: 62,81 % C, 5,99 % H, 4,67 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,82 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,76 až 1,89 (1 H, m), 4,41 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,49 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,43 až 7,50 (1 H, m), 8,08 až 8,21 (2 H, m), 11,34 (1 H, s).

Později eluovaná složka byla zahuštěna. Získá se tak ethylester 6-fluor-4--hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (13,41 g, 29,1 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 91 až 92 °C. Pro $C_{16}H_{18}NO_4F$ vypočteno: 62,53 % C, 5,90 % H, 4,56 % N; nalezeno: 62,73 % C, 5,83 % H, 4,53 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,82 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,74 až 1,86 (1 H, m), 4,40 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 4,49 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,34 až 7,42 (1 H, m), 7,75 až 7,80 (1 H, m), 8,45 až 8,51 (1 H, m), 11,12 (1 H, s).

2) K roztoku ethylesteru 6-fluor-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (9,22 g, 30 mmolů), 1-butanolu (3,3 ml, 45 mmolů) a tributylfosfinu (14,9 ml, 60 mmolů) v tetrahydrofuranu (100 ml) se přidá 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin (15,14 g, 60 mmolů) a směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku, a zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 4-butoxy-6-fluor-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (9,25 g, 84,9 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 až 1,66 (2 H, m), 1,74 až 1,84 (2 H, m), 2,05 až 2,18 (1 H, m), 3,88 (2 H, d, J =

7,8 Hz), 3,95 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,46 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,27 až 7,29 (1 H, m), 7,34 až 7,38 (1 H, m), 8,44 až 8,48 (1 H, m).

3) K roztoku ethylesteru 4-butoxy-6-fluor-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (9,09 g, 25 mmolů) v tetrahydrofuranu (30 ml) a ethanolu (30 ml) se přidá hydroxid sodný (3,00 g, 75 mmolů). Získaná směs byla vařena pod zpětným chladičem 12 hodin. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v benzylakoholu (20 ml) a získaný roztok byl přikapán k roztoku hydridu sodného (5,0 g, 125 mmolů) (60 % v oleji) v benzylakoholu (20 ml). Získaná směs se míchá 12 hodin při 150 °C. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu a diisopropyletheru. Získá se tak 6-benzyloxy-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro--3-isochinolinkarboxylová kyselina (9,32 g, 88,1 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 151 až 152 °C. Pro $C_{25}H_{29}NO_5$ vypočteno: 70,90 % C, 6,90 % H, 3,31 % N; nalezeno: 70,89 % C, 6,91 % H, 3,37 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,85 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 0,98 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,39 až 1,58 (2 H, m), 1,67 až 1,81 (2 H, m), 2,06 až 2,19 (1 H, m), 3,89 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,95 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 5,16 (2 H, s), 6,96 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,17 (1 H, dd, J = 2,6 a 9,0 Hz), 7,32 až 7,45 (5 H, m), 8,23 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

4) K roztoku 6-benzyloxy-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (7,62 g, 18 mmolů) v tetrahydrofuranu (50 ml) se přidá oxalylchlorid (1,9 ml, 21,6 mmolů) a N,N-dimethylformamid (2 kapky) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (30 ml). Získaný roztok se přikape k suspenzi tetrahydridoboritanu sodného (2,38 g, 63 mmolů) v 1,2-dimethoxyethanu (50 ml) při 0 °C. Získaná směs se míchá při 0 °C 1 hodinu. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a

extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 6-benzyloxy-4-butoxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon (7,11 g, 96,5 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 90 až 91 °C. Pro $C_{25}H_{31}NO_4.0,25\ H_2O$ vypočteno: 72,53 % C, 7,67 % H, 3,38 % N; nalezeno: 72,86 % C, 7,71 % H, 3,31 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,48 až 1,60 (2 H, m), 1,72 až 1,85 (2 H, m), 2,11 až 2,25 (1 H, m), 2,44 (1 H, bs), 3,79 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,05 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,79 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 5,19 (2 H, s), 7,06 až 7,13 (2 H, m), 7,34 až 7,45 (4 H, m), 8,28 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

5) K suspenzi 6-benzyloxy-4-butoxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinonu (6,96 g, 17 mmolů) v toluenu (50 ml) se přidá thionylchlorid (2,5 ml, 34 mmoly). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 2 hodiny. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak 6-benzyloxy-4-butoxy-3-chlormethyl-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon (6,90 g, 94,8 %) ve formě krystalů. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,03 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 až 1,65 (2 H, m), 1,76 až 1,90 (2 H, m), 2,09 až 2,23 (1 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,05 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,80 (2 H, s), 5,21 (2 H, s), 7,13 až 7,47 (7 H, m), 8,36 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

6) Roztok 6-benzyloxy-4-butoxy-3-chlormethyl-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinonu (6,85 g, 16 mmolů) a ftalimidu draselného (4,44 g, 24 mmolů) v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se míchá 6 hodin za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak 2-[(6-benzyloxy-4-butoxy-2-isobutyl-1--oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (7,08 g, 82,2 %) jako amorfní látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,93 až 1,01 (9 H, m), 1,41 až 1,55 (2

H, m), 1,71 až 1,85 (2 H, m), 2,05 až 2,22 (1 H, m), 3,89 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 4,01 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 5,01 (2 H, s), 5,20 (2 H, s), 7,13 až 7,17 (2 H, m), 7,30 až 7,46 (5 H, m), 7,68 až 7,87 (2 H, m), 8,32 až 8,36 (1 H, m).

7) K roztoku 2-[(6-benzyloxy-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (7,00 g, 13 mmolů) v ethanolu (50 ml) se přidá monohydrát hydrazinu (1,9 ml, 39 mmolů). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (50 ml) a k tomuto roztoku se přidá di-*terc*-butyl-dikarbonát (4,5 ml, 19,5 mmolu). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak *terc*-butyl-[(6-benzyloxy-4--butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (6,44 g, 97,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 104 až 105 °C. Pro $C_{30}H_{40}N_2O_5$ vypočteno: 70,84 % C, 7,93 % H, 5,51 % N; nalezeno: 70,85 % C, 7,70 % H, 5,48 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 až 1,62 (11 H, m), 1,72 až 1,86 (2 H, m), 2,05 až 2,22 (1 H, m), 3,75 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,96 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,48 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,73 (1 H, bs), 5,21 (2 H, s), 7,08 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,15 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,30 až 7,47 (5 H, m), 8,34 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

8) Suspenze *terc*-butyl-[(6-benzyloxy-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (6,10 g, 12 mmolů) a 5% paladia na uhlí (2,0 g) v tetrahydrofuranu (30 ml) a ethanolu (30 ml) se míchá pod atmosférou vodíku za teploty místnosti 2 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[(4-butoxy-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (4,86 g, 96,8 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 185 až 186 °C.

Pro $C_{23}H_{34}N_2O_5$ vypočteno: 66,00 % C, 8,19 % H, 6,69 % N; nalezeno: 66,02 % C, 8,14 % H, 6,73 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 0,96 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,46 až 1,58 (11 H, m), 1,72 až 1,85 (2 H, m), 2,06 až 2,25 (1 H, m), 3,82 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,00 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,51 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 4,84 (1 H, bs), 7,09 až 7,13 (2 H, m), 8,27 (1 H, d, J = 9,6 Hz), 8,98 (1 H, bs).

9) Roztok *terc*-butyl-[(4-butoxy-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,42 g, 1 mmol), 2-jodacetamidu (0,27 g, 1,5 mmolu) a 1,8--diazabicyklo[5,4,0]-7-undecenu (0,22 ml, 1,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá 10 hodin při 80 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,37 g, 78,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 180 až 181 °C. Pro $C_{25}H_{37}N_3O_6$ vypočteno: 63,14 % C, 7,84 % H, 8,84 % N; nalezeno: 62,90 % C, 7,71 % H, 8,98 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,51 až 1,67 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 2,05 až 2,23 (2 H, m), 3,84 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,98 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,51 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,62 (2 H, s), 4,76 (1 H, bs), 5,84 (1 H, bs), 6,59 (1 H, bs), 7,07 až 7,13 (2 H, m), 8,37 (1 H, d, J = 9,2 Hz).

10) K roztoku *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,29 g, 0,6 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaný roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-[[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]acetamid jako hydrochlorid (0,23 g, 92,0 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 248 až 250 °C. Pro $C_{20}H_{30}N_3O_4Cl.0,5\ H_2O$ vypočteno: 57,07 % C, 7,42 % H, 9,98 % N; nalezeno: 57,22 % C, 7,67 % H, 9,73 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,87 (6 H,

d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,47 až 1,65 (2 H, m), 1,73 až 2,04 (3 H, m), 3,88 až 3,95 (4 H, m), 4,17 (2 H, s), 4,64 (2 H, s), 7,06 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 7,23 (1 H, dd, J = 2,5 a 8,8 Hz), 7,46 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 8,20 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 8,62 (3 H, s).

Příklad 151

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid jako hydrochlorid

1) K roztoku ethyldiethylfosfonoacetátu (1,4 ml, 7 mmolů) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se přidá hydrid sodný (0,28 g, 7 mmolů) (60 % v oleji) a směs se míchá za teploty místnosti 10 minut. K takto získané směsi se přidá roztok *terc*-butyl-[(4--butoxy-6-formyl-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (3,01 g, 7 mmolů) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester (E)-3-(4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-2-propenové kyseliny (3,11 g, 88,9 %) ve formě krystalů. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,06 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,37 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,53 až 1,68 (2 H, m), 1,84 až 1,94 (2 H, m), 2,12 až 2,22 (1 H, m), 3,87 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,99 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 4,30 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,52 (2 H, d, J = 5,7 Hz), 4,78 (1 H, bs), 6,58 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,65 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,1 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 8,41 (1 H, d, J = 8,1 Hz).

2) K roztoku ethylesteru (E)-3-(4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-2-propenové kyseliny (1,00 g, 2 mmoly) v tetrahydrofuranu (10 ml) a ethanolu (10 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (4 ml). Získaná směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do

vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak (E)-3-(4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)-amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-2-propenová kyselina (0,89 g, 94,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 207 až 209 °C. Pro $C_{26}H_{36}N_2O_6$ vypočteno: 66,08 % C, 7,68 % H, 5,93 % N; nalezeno: 65,85 % C, 7,52 % H, 5,91 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 (9 H, s), 1,49 až 1,69 (2 H, m), 1,83 až 1,97 (2 H, m), 2,05 až 2,24 (1 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,99 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,53 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 5,16 (1 H, bs), 6,58 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,62 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,71 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 8,36 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

3) Roztok (E)-3-(4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-2-propenové kyseliny (0,47 g, 1 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu ve formě hydrochloridu (0,38 g, 2 mmoly) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,30 g, 2 mmoly) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak (E)-3-(4-butoxy-3--[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-2--propenamid (0,41 g, 87,2 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 149 až 150 °C. Pro $C_{26}H_{37}N_3O_5.0{,}5\ H_2O$ vypočteno: 64,98 % C, 7,97 % H, 8,74 % N; nalezeno: 64,71 % C, 7,68 % H, 8,56 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,49 až 1,67 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 2,09 až 2,21 (1 H, m), 3,86 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 3,99 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,52 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,95 (1 H, bs), 5,86 (1 H, bs), 6,01 (1 H, bs), 6,60 (1 H, d, J = 16,2 Hz), 7,58 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,71 (1 H, s), 7,74 (1 H, d, J = 16,2 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

4) K roztoku (E)-3-(4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-2-propenamidu (0,14 g, 0,3 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Získaný roztok se 2 hodiny míchá za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid jako hydrochlorid (0,11 g, 91,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 223 až 225 °C. Pro $C_{21}H_{30}N_3O_3Cl.0,5\ H_2O$ vypočteno: 60,49 % C, 7,49 % H, 10,08 % N; nalezeno: 60,37 % C, 7,77 % H, 9,73 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,48 až 1,66 (2 H, m), 1,82 až 2,08 (3 H, m), 3,93 až 3,99 (4 H, m), 4,18 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 6,84 (1 H, d, J = 16,1 Hz), 7,28 (1 H, bs), 7,64 (1 H, d, J = 16,1 Hz), 7,76 (1 H, bs), 7,80 až 7,87 (2 H, m), 8,29 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,64 (3 H, bs).

Příklad 152

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid

1) K suspenzi hydrochloridu (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamidu (2,04 g, 5 mmolů) ve vodě (20 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (20 ml). Získaná směs se míchá 10 minut za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány z ethylacetátu. Získá se tak (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid (1,02 g, 85,0 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 173 až 175 °C. Pro $C_{21}H_{29}N_3O_3$ vypočteno: 67,90 % C, 7,87 % H, 11,31 % N; nalezeno: 67,73 % C, 7,90 % H, 11,03 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,42 (2 H, bs), 1,47 až 1,69 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (1 H, m), 3,89 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,01 (2 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 5,89 (1 H, bs), 6,04 (1 H, bs), 6,65 (1

H, d, J = 15,6 Hz), 7,62 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 7,76 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,78 (1 H, d, J = 15,6 Hz), 8,39 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

Rentgenová prášková krystalová difrakční data

Difrakční úhel: 2θ(°)	spacing: hodnota d (.10^{-1} nm)
8,62	10,2
9,98	8,86
17,4	5,09
23,0	3,87
21,9	4,06
26,3	3,38
24,2	3,68

Příklad 153

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[(4-butoxy-6-formyl-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamátu] (0,34 g, 0,8 mmolu), p-toluensulfonylmethyl-isokyanidu (0,16 g, 0,8 mmolu) a uhličitanu draselného (0,22 g, 1,6 mmolu) v methanolu (10 ml) byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Vyloučené krystaly se překrystalují ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,34 g, 91,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 152 až 153 °C. Pro $C_{26}H_{35}N_3O_5$ vypočteno: 66,50 % C, 7,51 % H, 8,95 % N; nalezeno: 66,25 % C, 7,57 % H, 9,00 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,07 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,55 až 1,73 (2 H, m), 1,84 až 1,98 (2 H, m), 2,12 až 2,26 (1 H, m), 3,91 (2 H, t, J = 6,4

Hz), 4,00 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,54 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,81 (1 H, bs), 7,53 (1 H, d, J = 0,8 Hz), 7,72 až 7,78 (1 H, m), 7,97 (1 H, s), 8,01 (1 H, d, J = 0,8 Hz), 8,45 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz).

2) K roztoku *terc*-butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,28 g, 0,6 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaný roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,22 g, 91,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 211 až 213 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,03 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,55 až 1,67 (2 H, m), 1,84 až 1,93 (2 H, m), 2,02 až 2,12 (1 H, m), 3,96 až 4,01 (4 H, m), 4,20 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 8,00 až 8,02 (3 H, m), 8,36 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,64 (1 H, s), 8,82 (3 H, bs).

Příklad 154

2-[[3-(Aminomethyl)-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]-acetamid

1) K suspenzi anhydridu 4-benzyloxyftalové kyseliny (25,42 g, 100 mmolů) v methanolu (200 ml) se přidá 28% methanolický roztok methoxidu sodného (21,22 g, 110 mmolů). Výsledná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové (150 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v N,N-dimethylformamidu (200 ml). K získanému roztoku se přidá methylester 2-(isobutylamino)octové kyseliny (17,42 g, 120 mmolů), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid ve formě hydrochloridu (23,00 g, 120 mmolů) a 1-hydroxybenzotriazol (18,34 g, 120 mmolů). Získaná směs se míchá 3 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do

vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v methanolu (50 ml). K tomuto roztoku se přidá 28% methanolický roztok methoxidu sodného (38,59 g, 200 mmolů). Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Výsledná reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové (200 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. První eluovaná složka byla zahuštěna. Získá se tak methylester 7-benzyloxy-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (4,76 g, 12,1 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,82 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,78 až 1,87 (1 H, m), 3,99 (3 H, s), 4,39 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 5,25 (2 H, s), 7,25 až 7,48 (6 H, m), 7,96 až 7,98 (1 H, m), 8,10 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 11,34 (1 H, s).

Později eluovaná složka byla zahuštěna. Získá se tak methylester 6-benzyloxy-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (21,41 g, 54,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 109 až 110 °C. Pro $C_{22}H_{23}NO_5$ vypočteno: 69,28 % C, 6,08 % H, 3,67 % N; nalezeno: 69,28 % C, 5,93 % H, 3,48 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,81 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,66 až 1,85 (1 H, m), 4,00 (3 H, s), 4,35 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 5,21 (2 H, s), 7,31 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,38 až 7,49 (5 H, m), 7,60 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 11,12 (1 H, s).

2) K roztoku methylesteru 6-benzyloxy-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (7,86 g, 20 mmolů) v N,N-dimethylformamidu (100 ml) se při 0 °C přidá hydrid sodný (0,96 g, 24 mmoly) (60 % v oleji) a vzniklá směs se míchá 30 minut při 0 °C. K takto získané směsi se přidá N-fenyltrifluormethansulfonimid (8,57 g, 24 mmolů) a získaná směs se míchá 3 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak methylester 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolin-

karboxylové kyseliny (10,50 g, 100 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,88 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,92 až 2,05 (1 H, m), 3,99 (3 H, s), 5,19 (2 H, s), 7,23 až 7,48 (2 H, m), 8,37 (1 H, d, J = 9,2 Hz).

3) Směs methylesteru 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluormethansulfonyloxy-1,2--dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (10,50 g, 20 mmolů), 2-fluorfenylborité kyseliny (3,36 g, 24 mmolů) a uhličitanu sodného (5,30 g, 50 mmolů) v toluenu (50 ml), ethanolu (10 ml) a vodě (10 ml) se míchá 30 minut pod atmosférou argonu za teploty místnosti. K takto získané směsi se přidá tetrakis(trifenylfosfin)paladium (1,16 g, 1 mmol) a vzniklá směs byla vařena pod zpětným chladičem pod atmosférou argonu 12 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak methylester 6-benzyloxy-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (6,06 g, 65,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 106 až 107 °C. Pro $C_{28}H_{26}NO_4F$ vypočteno: 73,19 % C, 5,70 % H, 3,05 % N; nalezeno: 73,18 % C, 5,83 % H, 2,86 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,91 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 0,92 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 2,05 až 2,19 (1 H, m), 3,47 (3 H, s), 3,86 (1 H, dd, J = 7,6 a 13,8 Hz), 4,08 (1 H, dd, J = 7,6, 13,8 Hz), 4,98 (2 H, s), 6,50 až 6,52 (1 H, m), 7,13 až 7,50 (10 H, m), 8,43 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

4) K roztoku methylesteru 6-benzyloxy-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (0,46 g, 1 mmol) v methanolu (30 ml) se přidá vodný roztok (3 ml) monohydrátu hydroxidu lithného (0,42 g, 10 mmolů). Získaná směs byla vařena pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 6-benzyloxy-4-(2-fluorfenyl)--2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (0,41 g, 93,2 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 178 až 179 °C. Pro $C_{27}H_{24}NO_4F.0,25\ H_2O$ vypočteno:

72,07 % C, 5,49 % H, 3,11 % N; nalezeno: 72,28 % C, 5,20 % H, 2,80 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,85 (6 H, d, J = 6,8 Hz), 2,09 až 2,23 (1 H, m), 3,75 až 3,96 (2 H, m), 4,38 (1 H, bs), 4,98 (2 H, s), 6,49 až 6,51 (1 H, m), 7,10 až 7,48 (10 H, m), 8,30 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

5) K roztoku 6-benzyloxy-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (4,90 g, 11 mmolů) v tetrahydrofuranu (50 ml) byl přidán oxalylchlorid (1,1 ml, 13,2 mmolu) a N,N-dimethylformamid (3 kapky) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (30 ml). Výsledný roztok se přikape k suspenzi tetrahydridoboritanu sodného (1,46 g, 38,5 mmolu) v 1,2-dimethoxyethanu (30 ml) při 0 °C. Získaná směs se míchá 1 hodinu při 0 °C. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 6-benzyloxy-4-(2-fluorfenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl--1(2H)-isochinolinon (4,38 g, 92,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 191 až 192 °C. Pro $C_{27}H_{26}NO_3F.0,25\ H_2O$ vypočteno: 74,38 % C, 6,13 % H, 3,21 % N; nalezeno: 74,52 % C, 6,20 % H, 3,16 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,87 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,85 (1 H, bs), 2,18 až 2,32 (1 H, m), 4,08 až 4,29 (2 H, m), 4,44 (2 H, s), 4,94 (2 H, s), 6,38 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,09 (1 H, dd, J = 2,3 a 8,6 Hz), 7,18 až 7,36 (7 H, m), 7,43 až 7,54 (1 H, m), 8,36 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

6) K suspenzi 6-benzyloxy-4-(2-fluorfenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinonu (4,31 g, 10 mmolů) v toluenu (50 ml) se přidá thionylchlorid (1,5 ml, 20 mmolů). Získaná směs byla vařena pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak 6-benzyloxy-3-chlormethyl-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon (4,29 g, 95,3 %) ve formě krystalů. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3 H,

d, J = 6,8 Hz), 2,15 až 2,26 (1 H, m), 3,94 (1 H, dd, J = 7,9 a 13,1 Hz), 4,31 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 4,35 (1 H, dd, J = 7,9 a 13,1 Hz), 4,43 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 4,95 (2 H, s), 6,36 až 6,38 (1 H, m), 7,12 až 7,35 (9 H, m), 7,45 až 7,56 (1 H, m), 8,41 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

7) Roztok 6-benzyloxy-3-chlormethyl-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinonu (4,27 g, 9,5 mmolu) a ftalimidu draselného (2,65 g, 14,3 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (100 ml) se míchá 6 hodin za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak 2-[[6-benzyloxy-4--(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl]-1H-isoindol--1,3(2H)-dion (5,07 g, 95,3 %) jako amorfní látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3 H, d, J = 6,8 Hz), 2,12 až 2,27 (1 H, m), 3,94 (1 H, dd, J = 7,3 a 14,8 Hz), 4,33 (1 H, dd, J = 7,3 a 13,9 Hz), 4,57 (1 H, d, J = 15,6 Hz), 4,92 (1 H, d, J = 15,6 Hz), 4,93 (2 H, s), 6,34 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,01 až 7,45 (10 H, m), 7,66 až 7,76 (4 H, m), 8,40 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

8) K roztoku 2-[[6-benzyloxy-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (5,05 g, 9 mmolů) v ethanolu (50 ml) se přidá monohydrát hydrazinu (1,3 ml, 27 mmolů). Získaná směs byla vařena pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (50 ml) a k tomuto roztoku se přidá di-*terc*-butyl-dikarbonát (3,1 ml, 13,5 mmolu). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-benzyloxy-4--(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (4,27 g,

89,5 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 138 až 139 °C. Pro $C_{32}H_{35}N_2O_4F$ vypočteno: 72,43 % C, 6,65 % H, 5,28 % N; nalezeno: 72,27 % C, 6,38 % H, 5,22 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,16 až 2,30 (1 H, m), 3,83 až 3,94 (1 H, m), 3,99 až 4,38 (3 H, m), 4,58 (1 H, bs), 4,95 (2 H, s), 6,33 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,0 Hz), 7,16 až 7,38 (8H, m), 7,43 až 7,54 (1 H, m), 8,39 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

9) Suspenze *terc*-butyl-[[6-benzyloxy-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro--3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (3,98 g, 7,5 mmolu) a 5% paladia na uhlí (1,5 g) v ethanolu (50 ml) se míchá pod atmosférou vodíku za teploty místnosti 2 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*--butyl-[[4-(2-fluorfenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (3,11 g, 94,2 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 163 až 164 °C. Pro $C_{25}H_{29}N_2O_4F.0,5\ H_2O$ vypočteno: 66,80 % C, 6,73 % H, 6,23 % N; nalezeno: 66,80 % C, 6,93 % H, 6,28 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,11 až 2,28 (1 H, m), 3,82 až 3,92 (1 H, m), 4,02 až 4,21 (2 H, m), 4,28 až 4,38 (1 H, m), 4,60 (1 H, bs), 6,37 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,08 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,8 Hz), 7,13 až 7,23 (4 H, m), 7,34 až 7,47 (1 H, m), 8,28 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

10) Roztok *terc*-butyl-[[4-(2-fluorfenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,44 g, 1 mmol), 2-jodacetamidu (0,37 g, 2 mmoly) a 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecenu (0,30 ml, 2 mmoly) N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá 10 hodin při 80 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4--(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,30 g, 61,2 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 186 až 188 °C. Pro $C_{27}H_{32}N_3O_5F.0,25\ H_2O$ vypočteno: 64,59 % C, 6,52 % H, 8,37 % N; nalezeno: 64,74 % C, 6,32 % H, 7,97 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,00 (3 H, d, J = 6,8 Hz),

1,43 (9 H, s), 2,15 až 2,32 (1 H, m), 3,85 až 4,00 (4 H, m), 4,35 (2 H, s), 4,59 (1 H, bs), 5,70 (1 H, bs), 6,29 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 6,50 (1 H, bs), 7,07 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,0 Hz), 7,21 až 7,37 (3 H, m), 7,46 až 7,58 (1 H, m), 8,44 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

11) K roztoku *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethyl)-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,25 g, 0,5 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Získaný roztok se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak 2-[[3-(aminomethyl)-4-(2--fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]acetamid (0,02 g, 10,0 %) jako amorfní látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,66 (2 H, bs), 2,18 až 2,32 (1 H, m), 4,07 až 4,28 (3 H, m), 4,35 (2 H, s), 5,77 (1 H, bs), 6,27 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 6,51 (1 H, bs), 7,05 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,22 až 7,35 (3 H, m), 7,45 až 7,56 (1 H, m), 8,44 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

Příklad 155

3-(Aminomethyl)-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid jako hydrochlorid

1) K roztoku *terc*-butyl-[[(4-(2-fluorfenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinyl)methylkarbamátu] (příklad 8(9)) (2,42 g, 5,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se přidá hydrid sodný (0,33 g, 8,3 mmolu) (60 % v oleji) při 0 °C a získaná směs se míchá při 0 °C 30 min. K takto získané směsi se přidá N-fenyltrifluormethansulfonimid (2,97 g, 8,3 mmolu) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak

terc-butyl-[[(4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro--3-isochinolinyl)methylkarbamát] (2,91 g, 92,4 %) jako amorfní látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,46 (9 H, s), 2,17 až 2,31 (1 H, m), 3,89 až 3,99 (1 H, m), 4,07 až 4,27 (2 H, m), 4,33 až 4,44 (1 H, m), 4,59 (1 H, bs), 6,79 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,21 až 7,44 (1 H, m), 7,48 až 7,60 (1 H, m), 8,57 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) Roztok směsi *terc*-butyl-[[(4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (2,86 g, 5 mmolů), 1,1'-bis(difenylfosfin)ferocenu (0,14 g, 0,25 mmolu), triethylaminu (0,77 ml, 5,5 mmolu) a octanu paladnatého (56 mg, 0,25 mmolu) v tetrahydrofuranu (20 ml) a methanolu (20 ml) se míchá za zahřívání při 100 °C pod atmosférou oxidu uhelnatého 1 hodinu při 0,5 MPa. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak methylester 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo--1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (2,23 g, 92,5 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 180 až 181 °C. Pro $C_{27}H_{31}N_2O_5F$ vypočteno: 67,20 % C, 6,48 % H, 5,81 % N; nalezeno: 66,95 % C, 6,55 % H, 5,75 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,19 až 2,33 (1 H, m), 3,86 (3 H, s), 3,89 až 4,43 (4 H, m), 4,62 (1 H, bs), 7,23 až 7,38 (3 H, m), 7,47 až 7,58 (1 H, m), 7,46 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 8,06 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,4 Hz), 8,53 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

3) K roztoku methylesteru 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(2-fluorfenyl)-2--isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (1,93 g, 4 mmoly) v tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (10 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (8 ml). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s isopropyletherem. Získá se tak 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-

-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylová kyselina (1,77 g, 94,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 213 až 214 °C. Pro $C_{26}H_{29}N_2O_5F$ vypočteno: 66,65 % C, 6,24 % H, 5,98 % N; nalezeno: 66,51 % C, 6,50 % H, 5,99 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, d, J = 6,8 Hz), 1,01 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,45 (9 H, s), 2,19 až 2,32 (1 H, m), 4,84 (1 H, bs), 7,22 až 7,34 (3 H, m), 7,46 až 7,57 (1 H, m), 7,65 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,51 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

4) Roztok 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (0,70 g, 1,5 mmolu), hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (0,58 g, 3 mmoly) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,46 g, 3 mmoly) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid (0,67 g, 95,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 232 až 233 °C. Pro $C_{26}H_{30}N_3O_4F$ vypočteno: 66,79 % C, 6,47 % H, 8,99 % N; nalezeno: 66,39 % C, 6,75 % H, 8,93 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,22 až 2,30 (1 H, m), 3,92 až 4,19 (3 H, m), 4,32 až 4,40 (1 H, m), 4,69 (1 H, bs), 5,78 (1 H, bs), 6,10 (1 H, bs), 7,23 až 7,35 (3 H, m), 7,40 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 7,47 až 7,54 (1 H, m), 7,77 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,4 Hz), 8,49 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

5) K roztoku 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamidu (0,37 g, 0,8 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaný roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly se překrystalují ze směsi methanolu s diethyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid jako hydrochlorid (0,30 g, 93,8 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 216 až 218 °C. Pro

$C_{21}H_{23}N_3O_2ClF.2\ H_2O$ vypočteno: 57,34 % C, 6,19 % H, 9,55 % N; nalezeno: 57,41 % C, 5,93 % H, 9,71 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 0,93 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 2,01 až 2,16 (1 H, m), 3,62 až 3,80 (1 H, m), 4,02 až 4,23 (3 H, m), 7,43 až 7,66 (6 H, m), 8,03 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,21 (1 H, bs), 8,38 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,72 (3 H, bs).

Příklad 156

3-(Aminomethyl)-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-6-karbonitril jako hydrochlorid

1) Roztok 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2--dihydro-6-isochinolinkarboxamidu (příklad 10 (4)) (0,23 g, 0,5 mmolu) a chloridu kyseliny kyanurové (0,28 g, 1,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 mmolů) se míchá 1 hodinu při 0 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-kyano-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,19 g, 86,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 191 až 192 °C. Pro $C_{26}H_{28}N_3O_3F$ vypočteno: 69,47 % C, 6,28 % H, 9,35 % N; nalezeno: 69,37 % C, 6,42 % H, 9,24 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,18 až 2,32 (1 H, m), 3,89 až 4,05 (1 H, m), 4,07 až 4,44 (3 H, m), 4,58 (1 H, bs), 7,20 až 7,40 (4 H, m), 7,50 až 7,61 (1 H, m), 7,67 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,2 Hz), 8,56 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

2) K roztoku *terc*-butyl-[[6-kyano-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,13 g, 0,3 mmol) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaný roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi ethanolu s diethyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-6-karbonitril jako hydrochlorid

(0,11 g, 91,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 228 až 230 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,19 (1 H, m), 3,76 až 3,83 (1 H, m), 3,96 až 4,22 (3 H, m), 7,30 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,41 až 7,72 (4 H, m), 7,99 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 8,49 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,74 (3 H, bs).

Příklad 157

2-[[3-(Aminomethyl)-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]-acetamid jako hydrochlorid

1) Směs methylesteru 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluormethansulfonyloxy-1,2--dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (10,26 g, 20 mmolů), 3-fluorfenylborité kyseliny (3,36 g, 24 mmolů) a uhličitanu sodného (5,30 g, 50 mmolů) v toluenu (50 ml), ethanolu (10 ml) a vodě (10 ml) se míchá 30 minut pod atmosférou argonu za teploty místnosti. K takto získané směsi se přidá tetrakis(trifenylfosfin)paladium (1,16 g, 1 mmol) a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem pod atmosférou argonu 12 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak methylester 6-benzyloxy-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (6,31 g, 68,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 127 až 128 °C. Pro $C_{28}H_{26}NO_4F$ vypočteno: 73,19 % C, 5,70 % H, 3,05 % N; nalezeno: 73,03 % C, 5,63 % H, 2,77 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,91 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 2,04 až 2,19 (1 H, m), 3,50 (3 H, s), 3,8 až 4,00 (2 H, m), 4,99 (2 H, s), 6,57 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 6,96 až 7,21 (4 H, m), 7,24 až 7,46 (6 H, m), 8,43 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) K roztoku methylesteru 6-benzyloxy-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (5,97 g, 13 mmolů) v tetrahydrofuranu (50 ml) a methanolu (50 ml) se přidá vodný roztok (10 ml) monohydrátu hydroxidu lithného (1,64 g, 39 mmolů). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a

extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (50 ml) a k tomuto roztoku se přidá oxalylchlorid (1,0 ml, 12 mmolů) a N,N-dimethylformamid (3 kapek). Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (30 ml). Získaný roztok se přikape k suspenzi tetrahydridoboritanu sodného (1,32 g, 35 mmolů) v 1,2-dimethoxyethanu (30 ml) při 0 °C. Získaná směs se míchá 1 hodinu při 0 °C. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak 6-benzyloxy-4-(3-fluorfenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon (1,39 g, 32,2 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 146 až 146,5 °C. Pro $C_{27}H_{26}NO_3F$ vypočteno: 75,15 % C, 6,07 % H, 3,25 % N; nalezeno: 74,87 % C, 6,06 % H, 3,12 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 až 2,28 (1 H, m), 2,58 (1 H, bs), 4,16 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,41 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,91 (2 H, s), 6,31 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,95 až 7,37 (9 H, m), 7,44 až 7,52 (1 H, m), 8,25 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

3) K suspenzi 6-benzyloxy-4-(3-fluorfenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinonu (3,88 g, 9 mmolů) v toluenu (30 ml) se přidá thionylchlorid (1,3 ml, 18 mmolů). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak 6-benzyloxy-3-chlormethyl-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon (3,71 g, 91,8 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,13 až 2,31 (1 H, m), 4,14 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,35 (2 H, s), 4,96 (2 H, s), 6,37 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,98 až 7,32 (9 H, m), 7,42 až 7,53 (1 H, m), 8,40 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

4) Roztok 6-benzyloxy-3-chlormethyl-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinonu (3,60 g, 8 mmolů) a ftalimidu draselného (2,22 g, 12 mmolů) v N,N-dimethylformamidu

(30 ml) se míchá za teploty místnosti 6 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-[[6-benzyloxy-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (3,95 g, 88,2 %) ve formě krystalů. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,10 až 2,27 (1 H, m), 4,03 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 4,75 (2 H, s), 4,92 (2 H, s), 6,32 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 6,98 až 7,14 (4 H, m), 7,21 až 7,40 (6 H, m), 7,68 až 7,78 (4 H, m), 8,38 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

5) K roztoku 2-[[6-benzyloxy-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (3,92 g, 7 mmolů) v ethanolu (50 ml) se přidá monohydrát hydrazinu (1,0 ml, 21 mmol). Získaná směs byla vařena pod zpětným chladičem po dobu 2 hodiny. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (30 ml) a k tomuto roztoku se přidá di-*terc*-butyl-dikarbonát (2,4 ml, 10,5 mmolu). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[(6-benzyloxy-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (3,47 g, 93,5 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 180 až 181 °C. Pro $C_{32}H_{35}N_2O_4F$ vypočteno: 72,43 % C, 6,65 % H, 5,28 % N; nalezeno: 72,30 % C, 6,48 % H, 5,32 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,15 až 2,28 (1 H, m), 4,02 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,16 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 4,94 (2 H, s), 6,31 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 6,89 až 7,35 (9 H, m), 7,41 až 7,52 (1 H, m), 8,36 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

6) Suspenze *terc*-butyl-[[(6-benzyloxy-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro--3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (3,18 g, 6 mmolů) a 5% paladia na uhlí (1,0 g) v

tetrahydrofuranu (20 ml) a ethanolu (20 ml) se míchá pod atmosférou vodíku za teploty místnosti 2 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak *terc*-butyl-[[(4-(3-fluorfenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (2,54 g, 96,2 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 161 až 163 °C. Pro $C_{25}H_{29}N_2O_4F$ vypočteno: 68,16 % C, 6,64 % H, 6,36 % N; nalezeno: 67,91 % C, 6,89 % H, 6,38 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,14 až 2,24 (1 H, m), 4,01 (2 H, d, J = 5,7 Hz), 4,18 (2 H, d, J = 4,5 Hz), 4,52 (1 H, bs), 6,34 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 6,94 až 7,13 (4 H, m), 7,38 až 7,46 (1 H, m), 7,87 (1 H, bs), 8,26 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

7) Roztok *terc*-butyl-[[(4-(3-fluorfenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,44 g, 1 mmol), 2-jodacetamidu (0,37 g, 2 mmoly) a 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecenu (0,3 ml, 2 mmoly) v N,N-dimethylacetamidu (10 ml) se míchá 10 hodin při 70 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-(3--fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,21 g, 42,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 241 až 242 °C. Pro $C_{27}H_{32}N_3O_5F.0,25\ H_2O$ vypočteno: 64,59 % C, 6,52 % H, 8,37 % N; nalezeno: 64,61 % C, 6,66 % H, 8,07 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,19 až 2,34 (1 H, m), 4,04 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,35 (2 H, s), 4,86 (1 H, bs), 6,15 (1 H, bs), 6,31 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 6,59 (1 H, bs), 6,99 až 7,25 (4 H, m), 7,45 až 7,54 (1 H, m), 8,42 (1 H, d, J = 9,2 Hz).

8) K roztoku *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,15 g, 0,3 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Získaný roztok se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a překrystaluje se ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-[[3-

-(aminomethyl)-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]acetamid jako hydrochlorid (0,12 g, 92,3 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 209 až 210 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,18 (1 H, m), 3,84 (2 H, bs), 3,94 až 4,08 (2 H, m), 4,39 (2 H, s), 6,29 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,18 až 7,41 (5 H, m), 8,27 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 8,59 (3 H, bs).

Příklad 158

3-(Aminomethyl)-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid jako hydrochlorid

1) K roztoku *terc*-butyl-[[(4-(3-fluorfenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinyl)methylkarbamátu] (příklad 11 (6)) (1,76 g, 4 mmoly) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidá hydrid sodný (0,19 g, 4,8 mmolu) (60 % v oleji) při 0 °C a výsledná směs se míchá při 0 °C 30 minut. K takto získané směsi se přidá N-fenyltrifluormethansulfonimid (1,71 g, 4,8 mmolu) a tato směs se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[(4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluormethansulfonyloxy--1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (2,30 g, 100 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,14 až 2,28 (1 H, m), 4,08 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,50 (1 H, bs), 6,80 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 6,96 až 7,08 (2 H, m), 7,18 až 7,59 (3 H, m), 8,55 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) Roztok směsi *terc*-butyl-[[(4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (2,29 g, 4 mmoly), 1,1'-bis(difenylfosfin)ferrocenu (0,11 g, 0,2 mmolu), triethylaminu (0,6 ml, 4,4 mmolu) a octanu paladnatého (45 mg, 0,2 mmolu) v tetrahydrofuranu (20 ml) a methanolu (20 ml) se míchá za zahřívání při 100 °C pod atmosférou oxidu uhelnatého při 0,5 MPa 1 hodinu. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí

extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak methylester 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo--1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (1,76 g, 91,2 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 206 až 208 °C. Pro $C_{27}H_{31}N_2O_5F$ vypočteno: 67,20 % C, 6,48 % H, 5,81 % N; nalezeno: 66,96 % C, 6,63 % H, 5,59 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,18 až 2,30 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,21 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 4,54 (1 H, bs), 6,99 až 7,08 (2 H, m), 7,18 až 7,27 (1 H, m), 7,62 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 8,04 (1 H, dd, J = 1,2 a 8,4 Hz), 8,50 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

3) K roztoku methylesteru 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(3-fluorfenyl)-2--isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (1,45 g, 3 mmoly) v tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (10 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (6 ml). Získaná směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylová kyselina (1,34 g, 95,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 206 až 207 °C. Pro $C_{26}H_{29}N_2O_5F$ vypočteno: 66,65 % C, 6,24 % H, 5,98 % N; nalezeno: 66,39 % C, 6,33 % H, 5,63 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,48 (9 H, s), 2,10 až 2,29 (1 H, m), 4,05 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,17 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 5,49 (1 H, bs), 7,05 až 7,27 (3 H, m), 7,44 až 7,58 (2 H, m), 7,86 až 7,90 (1 H, m), 8,36 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

4) Roztok 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2--dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (1,17 g, 2,5 mmolu), hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (0,96 g, 5 mmolů) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,76 g, 5 mmolů) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethyl-

acetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid (0,81 g, 69,8 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 147 až 149 °C. Pro $C_{26}H_{30}N_3O_4F.0,5\ H_2O$ vypočteno: 65,53 % C, 6,56 % H, 8,82 % N; nalezeno: 65,91 % C, 6,44 % H, 8,87 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,14 až 2,30 (1 H, m), 4,07 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,73 (1 H, bs), 5,77 (1 H, bs), 6,11 (1 H, bs), 6,98 až 7,25 (3 H, m), 7,37 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,45 až 7,56 (1 H, m), 7,72 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,42 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

5) K roztoku 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo--1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamidu (0,28 g, 0,6 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaný roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diethyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid jako hydrochlorid (0,22 g, 91,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 292 až 293 °C. Pro $C_{21}H_{23}N_3O_2ClF.0,5\ H_2O$ vypočteno: 61,09 % C, 5,86 % H, 10,18 % N; nalezeno: 60,79 % C, 6,09 % H, 10,04 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,02 až 2,19 (1 H, m), 3,87 (2 H, bs), 4,00 až 4,20 (2 H, m), 7,26 až 7,45 (4 H, m), 7,58 až 7,69 (2 H, m), 8,01 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,19 (1 H, bs), 8,38 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,61 (3 H, bs).

Příklad 159

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid jako hydrochlorid

1) K roztoku 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (6,31 g, 14 mmolů) a N-methylmorfolinu (1,8 ml,

16,8 mmolu) v tetrahydrofuranu (50 ml) se přidá ethylester kyseliny chlormravenčí (1,6 ml, 16,8 mmolu) při 0 °C a tato směs se míchá 10 minut při 0 °C. K takto získané směsi byl přidán tetrahydridoboritan sodný (1,59 g, 42 mmolů) a methanol (5 ml) a směs se míchá 1 hodinu při 0 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Vyloučené krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[(6--hydroxymethyl-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (4,73 g, 77,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 169 až 170 °C. Pro $C_{26}H_{32}N_2O_4$ vypočteno: 71,53 % C, 7,39 % H, 6,42 % N; nalezeno: 71,25 % C, 7,49 % H, 6,35 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,04 (1 H, bs), 2,16 až 2,29 (1 H, m), 4,06 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,18 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,64 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,66 (1 H, bs), 6,89 (1 H, s), 7,22 až 7,27 (2 H, m), 7,49 až 7,54 (4 H, m), 8,38 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

2) K roztoku *terc*-butyl-[(6-hydroxymethyl-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (4,58 g, 10,5 mmolu) v tetrahydrofuranu (50 ml) se přidá oxid manganičitý (13,7 g) a směs se míchá za teploty místnosti 12 hodin. Oxid manganičitý se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[(6-formyl-2-isobutyl-1-oxo--4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (4,12 g, 90,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 183 až 184 °C. Pro $C_{26}H_{30}N_2O_4$ vypočteno: 71,87 % C, 6,96 % H, 6,45 % N; nalezeno: 71,79 % C, 6,84 % H, 6,36 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,19 až 2,32 (1 H, m), 4,10 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,24 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,51 (1 H, bs), 7,26 až 7,30 (2 H, m), 7,44 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,51 až 7,59 (3 H, m), 7,92 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,2 Hz), 8,59 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 9,95 (1 H, s).

3) K roztoku ethylesteru diethylfosfonoctové kyseliny (1,0 ml, 5 mmolů) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidá hydrid sodný (0,20 g, 5 mmolů) (60 % v oleji) a získaná směs se míchá za teploty místnosti 10 minut. K takto získané směsi se přidá roztok

terc-butyl-[(6-formyl-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (2,17 g, 5 mmolů) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak ethylester (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2--propenové kyseliny (2,03 g, 71,7 %) jako amorfní látka. Teplota tání: 147 až 148 °C. Pro $C_{30}H_{36}N_2O_5$ vypočteno: 71,40 % C, 7,19 % H, 5,55 % N; nalezeno: 71,37 % C, 7,15 % H, 5,43 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,31 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,18 až 2,31 (1 H, m), 4,08 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,13 až 4,28 (4 H, m), 4,53 (1 H, bs), 6,37 (1 H, d, J = 16,2 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,18 až 7,28 (2 H, m), 7,44 až 7,67 (5 H, m), 8,44 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

4) K roztoku ethylesteru (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1--oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenové kyseliny (0,70 g, 1,4 mmolu) v tetrahydrofuranu (10 ml) a ethanolu (10 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (3 ml). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]--2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenová kyselina (0,56 g, 84,8 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 172 až 173 °C. Pro $C_{28}H_{32}N_2O_5$ vypočteno: 70,27 % C, 7,16 % H, 5,85 % N; nalezeno: 70,08 % C, 6,80 % H, 5,65 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,48 (9 H, s), 2,16 až 2,24 (1 H, m), 4,06 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,15 (2 H, d, J = 4,0 Hz), 5,62 (1 H, bs), 6,27 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 6,82 (1 H, s), 7,33 až 7,40 (3 H, m), 7,48 až 7,58 (3 H, m), 8,28 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

5) Roztok (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl--1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenové kyseliny (0,33 g, 0,7 mmolu), hydrochloridu

1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (0,27 g, 1,4 mmolu) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,21 g, 1,4 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid (0,31 g, 93,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 146 až 147 °C. Pro $C_{28}H_{33}N_3O_4.0{,}25\ H_2O$ vypočteno: 70,05 % C, 7,03 % H, 8,75 % N; nalezeno: 70,08 % C, 7,09 % H, 8,64 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,16 až 2,24 (1 H, m), 4,07 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,96 (1 H, bs), 5,75 (1 H, bs), 6,38 (1 H, d, J = 15,6 Hz), 6,94 (1 H, s), 7,26 až 7,30 (2 H, m), 7,40 až 7,56 (5 H, m), 8,29 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

6) K roztoku (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamidu (0,24 g, 0,5 mmolů) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Získaný roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak (E)-3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid jako hydrochlorid (0,20 g, 95,2 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 223 až 225 °C. Pro $C_{23}H_{26}N_3O_2Cl.1{,}5\ H_2O$ vypočteno: 62,93 % C, 6,66 % H, 9,57 % N; nalezeno: 63,15 % C, 6,66 % H, 9,34 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 2,06 až 2,16 (1 H, m), 3,87 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 4,08 (2 H, s), 6,56 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,19 (1 H, bs), 7,31 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,42 až 7,44 (2 H, m), 7,54 až 7,63 (3 H, m), 7,69 (1 H, bs), 7,78 (1 H, dd, J = 1,2 a 8,8 Hz), 8,35 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,62 (3 H, bs).

Příklad 160

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid

1) (E)-3-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid jako hydrochlorid (příklad 159 (6)) (0,13 g, 0,3 mmolu) se rozpustí ve vodě (10 ml) a k tomuto roztoku se přidá nasycený vodný roztok uhličitanu draselného (10 ml). Tato směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Vyloučené krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak (E)-3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro--6-isochinolinyl]-2-propenamid (0,06 g, 54,5 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 228 až 230 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,47 (2 H, bs), 2,19 až 2,33 (1 H, m), 3,69 (2 H, s), 4,22 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 5,70 (2 H, bs), 6,43 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 7,25 až 7,29 (2 H, m), 7,47 až 7,55 (4 H, m), 7,58 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,4 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

Rekrystalizace ze směsi ethanolu s ethylacetátem poskytla krystaly v jiné krystalové formě. Teplota tání: 275 až 276 °C.

Rentgenová práškovaná difrakční data:

difrakční úhel: θ (°)	spacing: hodnota d (v 10^{-1} nm)
8,66	10,2
13,6	6,50
17,5	5,07
21,4	4,15

Příklad 161

2-[[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]acetamid jako hydrochlorid

1) K suspenzi anhydridu 4-benzyloxyftalové kyseliny (2,54 g, 10 mmolů) v ethanolu (30 ml) se přidá 20% ethanolický roztok ethoxidu sodného (3,74 g, 11 mmolů) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové (150 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v N,N-dimethylformamidu (200 ml) a přidá se *terc*-butylester 2-(isobutylamino)octové kyseliny (2,25 g, 12 mmolů), 1-ethyl-3-(3--dimethylaminopropyl)karbodiimid jako hydrochlorid (2,30 g, 12 mmolů) a 1-hydroxybenzotriazol (1,84 g, 12 mmolů). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti 3 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v ethanolu (30 ml) a k získanému roztoku se přidá roztok (6,80 g, 20 mmolů) 20% ethoxidu sodného v ethanolu. Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Výsledná reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové (20 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu a složka eluovaná jako první byla zahuštěna. Získá se tak *terc*-butylester 7-benzyloxy-4--hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (0,40 g, 9,5 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,82 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,78 až 1,87 (1 H, m), 3,99 (3 H, s), 4,39 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 5,25 (2 H, s), 7,25 až 7,48 (6 H, m), 7,96 až 7,98 (1 H, m), 8,10 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 11,34 (1 H, s).

Později eluovaná složka byla zahuštěna. Získá se tak *terc*-butylester 6-benzyloxy-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (1,51 g, 35,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 133 až 134 °C. Pro $C_{25}H_{29}NO_5$ vypočteno:

70,90 % C, 6,90 % H, 3,31 % N; nalezeno: 70,84 % C, 6,85 % H, 3,11 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,81 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,64 (9 H, s), 1,73 až 1,84 (1 H, m), 4,38 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 5,21 (2 H, s), 7,29 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 7,35 až 7,51 (5 H, m), 7,58 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 8,37 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 11,17 (1 H, s).

2) K roztoku *terc*-butylesteru 6-benzyloxy-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro--3-isochinolinkarboxylové kyseliny (6,35 g, 15 mmolů) v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se přidá hydrid sodný (0,72 g, 18 mmolů) (60 % v oleji) při 0 °C a tato směs se míchá při 0 °C 30 minut. K takto získané směsi se přidá N-fenyltrifluormethansulfonimid (6,43 g, 18 mmolů) a výsledná směs se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*--butylester 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3--isochinolinkarboxylové kyseliny (6,62 g, 81,2 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,89 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,64 (9 H, s), 2,04 až 2,15 (1 H, m), 4,03 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 5,18 (2 H, s), 7,20 až 7,56 (7 H, m), 8,34 (1 H, d, J = 9,2 Hz).

3) Směsný roztok *terc*-butylesteru 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (6,52 g, 12 mmolů), fenylborité kyseliny (1,76 g, 14,4 mmolu) a uhličitanu sodného (3,18 g, 30 mmolů) v toluenu (50 ml), ethanolu (10 ml) a vodě (10 ml) se míchá pod atmosférou argonu za teploty místnosti 10 minut. K takto získané směsi se přidá tetrakis(trifenylfosfin)paladium (0,69 g, 0,6 mmolu) a tato směs byla zahřívána pod zpětným chladičem pod atmosférou argonu 10 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butylester 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (5,01 g, 86,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 138 až 139 °C. Pro $C_{31}H_{33}NO_4$ vypočteno: 76,99 % C, 6,88 % H, 2,90 % N; nalezeno: 77,04 % C, 6,80 % H, 2,70 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (6 H, d,

J = 6,9 Hz), 1,15 (9 H, s), 2,17 až 2,27 (1 H, m), 3,98 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 4,95 (2 H, s), 6,53 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,13 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 7,25 až 7,36 (6 H, m), 7,40 až 7,45 (4 H, m), 8,41 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

4) Roztok *terc*-butylesteru 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (9,03 g, 25 mmolů) v trifluoroctové kyselině (30 ml) se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (3,50 g, 82,0 %) ve formě krystalů. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,85 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,09 až 2,14 (1 H, m), 3,83 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 4,96 (2 H, s), 6,58 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,09 až 7,44 (11 H, m), 8,29 (1 H, d, J = 8,7 Hz).

5) K roztoku 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (3,42 g, 8 mmolů) v tetrahydrofuranu (30 ml) se přidá oxalylchlorid (0,84 ml, 9,6 mmolu) a N,N-dimethylformamid (3 kapky) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (20 ml). Získaný roztok se přikape k suspenzi tetrahydridoboritanu sodného (1,06 g, 28 mmolů) v 1,2-dimethoxyethanu (20 ml) při 0 °C. Získaná směs se míchá 1 hodinu při 0 °C. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak 6-benzyloxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (2,92 g, 88,5 %) ve formě krystalů. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,16 až 2,40 (2 H, m), 4,18 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 4,43 (2 H, s), 4,89 (2 H, s), 6,37 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,00 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,0 Hz), 7,21 až 7,34 (7 H, m), 7,44 až 7,52 (3 H, m), 8,30 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

6) K suspenzi 6-benzyloxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu (2,89 g, 7 mmolů) v toluenu (30 ml) se přidá thionylchlorid (1,0 ml, 14 mmolů). Získaná

směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 2 hodiny. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak 6-benzyloxy-3-chlormethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (2,61 g, 86,4 %) ve formě krystalů. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 2,12 až 2,31 (1 H, m), 4,16 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,37 (2 H, s), 4,93 (2 H, s), 6,41 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,13 (1 H, dd, J = 2,3 a 9,0 Hz), 7,19 až 7,35 (7 H, m), 7,45 až 7,54 (3 H, m), 8,41 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

7) Roztok 6-benzyloxy-3-chlormethyl-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu (2,59 g, 6 mmolů) a ftalimidu draselného (1,67 g, 9 mmolů) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se míchá za teploty místnosti 6 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-[(6-benzyloxy-2--isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (3,04 g, 93,5 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 113 až 114 °C. Pro $C_{35}H_{30}N_2O_4$.0,25 H_2O vypočteno: 76,83 % C, 5,62 % H, 5,12 % N; nalezeno: 76,68 % C, 5,79 % H, 4,93 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 2,14 až 2,28 (1 H, m), 4,04 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 4,76 (2 H, s), 4,91 (2 H, s), 6,36 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,10 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,20 až 7,39 (10 H, m), 7,66 až 7,76 (4 H, m), 8,39 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

8) K roztoku 2-[(6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (2,98 g, 5,5 mmolu) v ethanolu (30 ml) se přidá monohydrát hydrazinu (0,8 ml, 16,5 mmolu). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml) a k tomuto roztoku se přidá di-*terc*-butyl-dikarbonát (1,9 ml, 8,3 mmolu). Získaná směs se míchá

1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[(6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (2,29 g, 81,2 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 141 až 142 °C. Pro $C_{32}H_{35}N_2O_4$ vypočteno: 74,97 % C, 7,08 % H, 5,46 % N; nalezeno: 74,60 % C, 7,13 % H, 5,45 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,16 až 2,30 (1 H, m), 4,03 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,17 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,45 (1 H, bs), 4,92 (2 H, s), 6,35 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,09 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,0 Hz), 7,17 až 7,37 (7 H, m), 7,47 až 7,52 (3 H, m), 8,38 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

9) Suspenze *terc*-butyl-[(6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (2,05 g, 4 mmoly) a 5% paladia na uhlí (0,6 g) v tetrahydrofuranu (10 ml) a ethanolu (10 ml) se míchá pod atmosférou vodíku za teploty místnosti 2 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[(6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (1,56 g, 92,3 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 218 až 219 °C. Pro $C_{25}H_{30}N_2O_4$ vypočteno: 71,07 % C, 7,16 % H, 6,63 % N; nalezeno: 70,85 % C, 7,10 % H, 6,62 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6 H, d, J = 6,8 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,14 až 2,24 (1 H, m), 4,02 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,18 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,47 (1 H, bs), 6,33 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 7,20 až 7,27 (2 H, m), 7,43 až 7,46 (3 H, m), 7,97 (1 H, bs), 8,30 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

10) Roztok *terc*-butyl-[(6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,63 g, 1,5 mmolu), 2-jodacetamidu (0,43 g, 2,3 mmolu) a 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecenu (0,34 ml, 2,3 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá 10 hodin při 80 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chroma-

tografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,32 g, 44,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 226 až 227 °C. Pro $C_{27}H_{33}N_3O_5$ vypočteno: 67,62 % C, 6,94 % H, 8,76 % N; nalezeno: 67,36 % C, 6,73 % H, 8,60 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,38 (9 H, s), 2,07 až 2,21 (1 H, m), 3,88 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,95 (2 H, d, J = 4,0 Hz), 4,34 (2 H, s), 6,30 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,13 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 7,34 až 7,52 (8H, m), 8,24 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

11) K roztoku *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,24 g, 0,5 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaný roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diethyletherem. Získá se tak 2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]-acetamid jako hydrochlorid (0,19 g, 95,0 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 185 až 186 °C. Pro $C_{22}H_{26}N_3O_3Cl.0,5\ H_2O$ vypočteno: 62,23 % C, 6,44 % H, 9,75 % N; nalezeno: 62,18 % C, 6,40 % H, 9,89 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,01 až 2,18 (1 H, m), 3,37 (2 H, bs), 3,85 (2 H, bs), 4,05 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,36 (2 H, s), 6,30 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,19 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,8 Hz), 7,36 až 7,40 (2 H, m), 7,52 až 7,58 (3 H, m), 8,28 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,55 (3 H, s).

Příklad 162

2-[[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]acetamid

1) K roztoku *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,38 g, 0,8 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaný roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se suspenduje v 1N vodném roztoku hydroxidu sodného. Tato suspenze se míchá za teploty místnosti 10 minut. Reakční směs se nalije do vody a extrahuje se ethyl-

acetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Vyloučené krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]acetamid (0,19 g, 63,3 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 161 až 163 °C. Pro $C_{22}H_{25}N_3O_3.0{,}25\ H_2O$ vypočteno: 68,82 % C, 6,69 % H, 10,94 % N; nalezeno: 69,02 % C, 6,71 % H, 10,80 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,29 (2 H, bs), 2,18 až 3,66 (2 H, s), 4,19 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,32 (2 H, s), 5,81 (1 H, bs), 6,30 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 6,51 (1 H, bs), 7,03 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 7,24 až 7,29 (2 H, m), 7,44 až 7,56 (3 H, m), 8,43 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,55 (3 H, s).

Příklad 163

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid jako hydrochlorid

1) K roztoku 4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-neopentyl-1-oxo--1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (4,60 g, 10 mmolů) a N-methylmorfolinu (1,3 ml, 12 mmolů) v tetrahydrofuranu (30 ml) se přidá ethylester kyseliny chlormravenčí (1,2 ml, 12 mmolů) při 0 °C a směs se míchá 10 minut při 0 °C. K takto získané směsi se přidá tetrahydridoboritan sodný (1,13 g, 30 mmolů) a methanol (5 ml) a směs se míchá 1 hodinu při 0 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Vyloučené krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*--butyl-[(4-butoxy-6-hydroxymethyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (2,89 g, 64,8 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 92 až 93 °C. Pro $C_{25}H_{38}N_2O_5$ vypočteno: 67,24 % C, 8,58 % H, 6,27 % N; nalezeno: 67,09 % C, 8,43 % H, 6,25 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,46 až 1,63 (11 H, m), 1,77 až 1,92 (2 H, m), 2,80 (1 H, bs), 3,85 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,14

(2 H, bs), 4,56 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 4,82 (2 H, s), 5,15 (1 H, bs), 7,42 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (1 H, s), 8,19 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) K roztoku *terc*-butyl-[(4-butoxy-2-cyklopropylmethyl-6-formyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (2,27 g, 6,2 mmolu) v tetrahydrofuranu (30 ml) se přidá oxid manganičitý (8,1 g) a směs se míchá za teploty místnosti 12 hodin. Oxid manganičitý se odfiltruje a matečná kapalina se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[(4-butoxy-6--formyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (2,52 g, 91,6 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 149 až 150 °C. Pro $C_{25}H_{38}N_2O_5.0{,}25\ H_2O$ vypočteno: 66,87 % C, 8,19 % H, 6,24 % N; nalezeno: 67,09 % C, 8,15 % H, 6,05 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (9 H, s), 1,06 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,52 až 1,71 (2 H, m), 1,84 až 1,98 (2 H, m), 3,91 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,18 (2 H, bs), 4,61 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,72 (1 H, bs), 7,96 (1 H, dd, J = 1,7 a 8,4 Hz), 7,53 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 8,55 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 10,19 (1 H, s).

3) K roztoku ethylesteru diethylfosfonoacetátu (1,1 ml, 5,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se přidá hydrid sodný (0,22 g, 5,5 mmolu) (60 % v oleji) a tato směs se míchá za teploty místnosti 10 minut. K takto získané směsi se přidá roztok *terc*-butyl-[(4-butoxy-6-formyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (2,45 g, 5,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester (E)-3-[4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenové kyseliny (2,03 g, 71,7 %) jako amorfní látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,06 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,37 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,51 až 1,66 (2 H, m), 1,82 až 1,93 (2 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,30 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,58 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,71 (1 H, bs), 6,58 (1 H, d, J = 16,2 Hz), 7,65 (1 H, dd,

J = 1,6 a 8,4 Hz), 7,77 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 16,2 Hz), 8,39 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

4) K roztoku ethylesteru (E)-3-[4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenové kyseliny (0,67 g, 1,3 mmolu) v tetrahydrofuranu (5 ml) a ethanolu (5 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (3 ml). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak (E)-3-[4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenová kyselina (0,53 g, 84,1 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 138 až 139 °C. Pro $C_{27}H_{38}N_2O_6$ vypočteno: 66,64 % C, 7,87 % H, 5,76 % N; nalezeno: 66,57 % C, 7,84 % H, 5,57 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,07 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (9 H, s), 1,49 až 1,67 (2 H, m), 1,83 až 1,94 (2 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,59 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 5,32 (1 H, bs), 6,57 (1 H, d, J = 15,7 Hz), 7,58 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,68 (1 H, s), 7,83 (1 H, d, J = 15,7 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 8,5 Hz).

5) Roztok (E)-3-[4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-neopentyl-1-oxo--1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenové kyseliny (0,34 g, 0,7 mmolu), 1-ethyl-3-(3--dimethylaminopropyl)karbodiimidu ve formě hydrochloridu (0,27 g, 1,4 mmolu) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,21 g, 1,4 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak (E)-3--[4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6--isochinolinyl]-2-propenamid (0,29 g, 87,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 121 až 122 °C. Pro $C_{27}H_{39}N_3O_5.0{,}5\ H_2O$ vypočteno: 65,56 % C, 8,15 % H, 8,50 % N; nalezeno: 66,18 % C, 8,06 % H, 8,59 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s),

1,05 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,53 až 1,65 (2 H, m), 1,83 až 1,93 (2 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,18 (2 H, bs), 4,58 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 4,92 (1 H, bs), 5,74 (1 H, bs), 5,91 (1 H, bs), 6,60 (1 H, d, J = 15,6 Hz), 7,58 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,4 Hz), 7,73 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 7,75 (1 H, d, J = 15,6 Hz), 8,31 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

6) K roztoku (E)-3-[4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-neopentyl-1--oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamidu (0,24 g, 0,5 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá a roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaný roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diethyletherem. Získá se tak (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid jako hydrochlorid (0,19 g, 90,5 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 187 až 188 °C. Pro $C_{22}H_{32}N_3O_3Cl.0,75\ H_2O$ vypočteno: 60,68 % C, 7,75 % H, 9,65 % N; nalezeno: 60,53 % C, 7,74 % H, 9,73 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,52 až 1,63 (2 H, m), 1,82 až 1,93 (2 H, m), 3,96 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 4,12 (2 H, bs), 4,24 (2 H, bs), 4,91 (1 H, bs), 6,84 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,29 (1 H, bs), 7,63 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,81 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,87 (1 H, bs), 8,29 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,58 (3 H, bs).

Příklad 164

2-[[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]acetamid jako hydrochlorid

1) Roztok anhydridu kyseliny 4-benzyloxyftalové (4,07 g, 16 mmolů) a ethylesteru 2-(isobutylamino)octové kyseliny (2,86 g, 18 mmolů) v tetrahydrofuranu (30 ml) se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v N,N-dimethylformamidu (30 ml) a k tomuto roztoku byl přidán uhličitan draselný (2,21 g, 16 mmolů) a ethyljodid (1,5 ml, 19,2 mmolu). Tato směs se míchá za teploty místnosti 3

hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v ethanolu (50 ml) a k výslednému roztoku se přidá 20% ethanolický roztok (10,9 g, 32 mmolů) ethoxidu sodného. Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové (70 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu a složka eluovaná jako první byla zahuštěna. Získá se tak ethylester 7-benzyloxy-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (4,21 g, 66,6 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,82 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,45 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,77 až 1,91 (1 H, m), 4,42 až 4,52 (4 H, m), 7,31 až 7,58 (6 H, s), 7,97 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 8,10 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 11,45 (1 H, s).

Později eluovaná složka byla zahuštěna. Získá se tak ethylester 6-benzyloxy-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (0,80 g, 12,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 92 až 93 °C. Pro $C_{23}H_{25}NO_5$ vypočteno: 69,86 % C, 6,37 % H, 3,54 % N; nalezeno: 69,68 % C, 6,20 % H, 3,51 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,81 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,73 až 1,87 (1 H, m), 4,39 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,48 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 5,21 (2 H, s), 7,28 až 7,49 (6 H, m), 7,60 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 11,23 (1 H, s).

2) K roztoku ethylesteru 6-benzyloxy-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (5,93 g, 15 mmolů), 4,4,4-trifluorbutanolu (2,31 g, 18 mmolů) a tributylfosfinu (7,5 ml, 30 mmolů) v tetrahydrofuranu (50 ml) se přidá 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin (7,57 g, 30 mmolů) a tato směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4--(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (6,71 g, 88,5 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,89 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,90 až 2,37 (5 H, m), 3,83 až 3,92 (4 H, m), 4,43 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 5,22 (2 H,

s), 7,03 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,21 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,0 Hz), 7,33 až 7,46 (5 H, m), 8,37 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

3) K roztoku ethylesteru 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (6,57 g, 13 mmolů) v ethanolu (50 ml) se přidá vodný roztok (20 ml) hydroxidu sodného (2,08 g, 52 mmolů). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 12 hodin. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (4,89 g, 78,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 130 až 131 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,85 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,92 až 2,39 (5 H, m), 3,89 až 3,93 (4 H, m), 5,16 (2 H, s), 6,79 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,71 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,32 až 7,41 (5 H, m), 8,18 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

4) 6-Benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (4,77 g, 10 mmolů) se rozpustí v tetrahydrofuranu (50 ml) a k tomuto roztoku se přidá oxalylchlorid (1,1 ml, 12 mmolů) a N,N-dimethylformamid (3 kapky). Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml). Získaný roztok se přikape k suspenzi tetrahydridoboritanu sodného (1,32 g, 35 mmolů) v 1,2-dimethoxyethanu (50 ml) při 0 °C. Získaná směs se míchá 1 hodinu při 0 °C. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak 6-benzyloxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl--4-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1(2H)-isochinolinon (4,02 g, 84,6 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 112 až 113 °C. Pro $C_{25}H_{28}NO_4F_3$ vypočteno: 65,67 % C, 5,94 % H, 2,95 % N; nalezeno: 65,77 % C, 6,21 % H, 3,03 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,97 až 2,43 (5 H, m), 2,56 (1 H, bs), 3,83 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,03

(2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,76 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 5,20 (2 H, s), 6,94 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,12 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,8 Hz), 7,30 až 7,45 (5 H, m), 8,27 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

5) K roztoku 6-benzyloxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1(2H)--isochinolinonu (3,80 g, 8 mmolů) v toluenu (30 ml) se přidá thionylchlorid (1,2 ml, 16 mmolů). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 2 hodiny. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak 6-benzyloxy-3-chlormethyl-2-isobutyl-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1(2H)-isochinolinon (3,42 g, 88,8 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,00 až 2,46 (5 H, m), 3,91 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,04 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,76 (2 H, s), 5,23 (2 H, s), 7,02 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,12 až 7,46 (6 H, m), 8,38 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

6) Roztok 6-benzyloxy-3-chlormethyl-2-isobutyl-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1(2H)-isochinolinonu (3,37 g, 7 mmolů) a ftalimidu draselného (1,94 g, 10,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se míchá za teploty místnosti 6 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak 2-[[6-benzyloxy--2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (3,91 g, 94,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 131 až 132 °C. Pro $C_{33}H_{31}N_2O_5F_3$ vypočteno: 66,88 % C, 5,27 % H, 4,73 % N; nalezeno: 67,25 % C, 5,21 % H, 4,84 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,95 až 2,40 (5 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,05 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,97 (2 H, s), 5,21 (2 H, s), 6,98 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,16 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,28 až 7,45 (5 H, m), 7,68 až 7,87 (4 H, m), 8,35 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

7) K roztoku 2-[[6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2-dihydro-3--isochinolinyl]methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (3,85 g, 6,5 mmolu) v ethanolu (30 ml) se přidá monohydrát hydrazinu (0,95 ml, 19,5 mmolu). Získaná směs byla za-

hřívána pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (30 ml) a k tomuto roztoku se přidá di-*terc*-butyl-dikarbonát (2,2 ml, 9,8 mmolu). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,36 g, 87,8 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 117 až 118 °C. Pro $C_{32}H_{37}N_2O_5F_3$ vypočteno: 64,04 % C, 6,63 % H, 4,98 % N; nalezeno: 64,33 % C, 6,75 % H, 5,00 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,98 až 2,44 (5 H, m), 3,78 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,93 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,46 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,72 (1 H, bs), 5,22 (2 H, s), 6,97 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,16 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,0 Hz), 7,31 až 7,46 (5 H, m), 8,34 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

8) Suspenze *terc*-butyl-[[6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (3,09 g, 5,5 mmolu) a 5% paladia na uhlí (1,0 g) v tetrahydrofuranu (20 ml) a ethanolu (20 ml) se míchá pod atmosférou vodíku za teploty místnosti 2 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (2,48 g, 95,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 173 až 174 °C. Pro $C_{23}H_{31}N_2O_5F_3$ vypočteno: 58,47 % C, 6,61 % H, 5,93 % N; nalezeno: 58,61 % C, 6,66 % H, 5,84 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,47 (9 H, s), 2,03 až 2,45 (5 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 3,98 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,49 (2 H, d, J = 4,6 Hz), 4,77 (1 H, bs), 7,08 až 7,14 (2 H, m), 8,26 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,86 (1 H, bs).

9) Roztok *terc*-butyl-[[6-hydroxy-2-isobutyl-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,47 g, 1 mmol), jodacetamidu (0,27 g, 1,5 mmolu) a 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecenu (0,22 ml, 1,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá 12 hodin při 70 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2--oxoethoxy)-2-isobutyl-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,25 g, 48,1 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 184 až 186 °C. Pro $C_{25}H_{34}N_3O_6F_3$ vypočteno: 56,70 % C, 6,47 % H, 7,94 % N; nalezeno: 56,43 % C, 6,55 % H, 7,87 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,47 (9 H, s), 2,05 až 2,23 (2 H, m), 2,32 až 2,52 (2 H, m), 3,91 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,96 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,49 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 4,62 (2 H, s), 4,74 (1 H, bs), 5,81 (1 H, bs), 6,54 (1 H, bs), 7,00 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,10 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

10) K roztoku *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1--oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,18 g, 0,35 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaný roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorbutoxy)--1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]acetamid jako hydrochlorid (0,15 g, 93,8 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 147 až 148 °C. Pro $C_{20}H_{27}N_3O_4ClF_3.H_2O$ vypočteno: 49,64 % C, 6,04 % H, 8,68 % N; nalezeno: 49,73 % C, 5,97 % H, 8,60 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,88 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,96 až 2,13 (3 H, m), 2,56 až 2,71 (2 H, m), 3,93 až 4,02 (4 H, m), 4,15 (2 H, d, J = 4,2 Hz), 4,67 (2 H, s), 7,05 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,24 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 7,49 (1 H, bs), 7,76 (1 H, bs), 8,20 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,73 (3 H, s).

Příklad 165

2-[[3-(Aminomethyl)-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]-acetamid jako hydrochlorid

1) Směsný roztok methylesteru 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (7,70 g, 15 mmolu), 4-fluorfenylborité kyseliny (2,52 g, 18 mmolů) a uhličitanu sodného (3,97 g, 37,5 mmolu) v toluenu (50 ml), methanolu (10 ml) a vodě (10 ml) se míchá pod atmosférou argonu za teploty místnosti 30 minut. K takto získané směsi se přidá tetrakis(trifenylfosfin)paladium (0,87 g, 0,9 mmolu) a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem pod atmosférou argonu 12 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak methylester 6-benzyloxy-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1--oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (5,16 g, 74,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 118 až 119 °C. Pro $C_{28}H_{26}NO_4F$ vypočteno: 73,19 % C, 5,70 % H, 3,05 % N; nalezeno: 72,92 % C, 5,79 % H, 2,97 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,02 až 2,21 (1 H, m), 3,49 (3 H, s), 3,93 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,99 (2 H, s), 6,54 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,07 až 7,40 (10 H, m), 8,43 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) K roztoku methylesteru 6-benzyloxy-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (5,05 g, 11 mmolů) v methanolu (30 ml) se přidá vodný roztok (10 ml) monohydrátu hydroxidu lithného (1,38 g, 33 mmolů). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 12 hodin. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 6-benzyloxy-4--(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (3,94 g, 80,5 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 236 až 237 °C. Pro $C_{27}H_{24}NO_4F$ vypočteno:

72,80 % C, 5,43 % H, 3,14 % N; nalezeno: 72,41 % C, 5,28 % H, 3,02 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,86 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,10 až 2,24 (1 H, m), 3,89 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,99 (2 H, s), 6,52 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,04 až 7,16 (3 H, m), 7,24 až 7,37 (7 H, m), 8,25 (1 H, d, J = 9,2 Hz).

3) K roztoku 6-benzyloxy-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (3,79 g, 8,5 mmolu) v tetrahydrofuranu (30 ml) se přidá oxalylchlorid (0,9 ml, 10,2 mmolu) a N,N-dimethylformamid (3 kapky). Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (20 ml). Získaný roztok se přikape k suspenzi tetrahydridoboritanu sodného (1,13 g, 30 mmolů) v 1,2-dimethoxyethanu (30 ml) při 0 °C. Získaná směs se míchá 1 hodinu při 0 °C. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak 6-benzyloxy-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon (3,31 g, 90,2 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 143 až 144 °C. Pro $C_{27}H_{26}NO_3F$ vypočteno: 75,15 % C, 6,07 % H, 3,25 % N; nalezeno: 75,04 % C, 6,28 % H, 3,22 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 až 2,25 (1 H, m), 2,70 (1 H, bs), 4,16 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,41 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,89 (2 H, s), 6,28 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 až 6,98 (1 H, m), 7,13 až 7,34 (9 H, m), 8,20 až 8,26 (1 H, m).

4) K suspenzi 6-benzyloxy-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinonu (3,24 g, 7,5 mmolu) v toluenu (50 ml) se přidá thionylchlorid (1,1 ml, 15 mmolů). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 2 hodiny. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak 6-benzyloxy-3--chlormethyl-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon (3,18 g, 94,4 %) ve formě krystalů. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 2,13 až 2,31 (1 H, m),

4,14 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,35 (2 H, s), 4,95 (2 H, s), 6,35 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,11 až 7,38 (10 H, m), 8,41 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

5) Roztok 6-benzyloxy-3-chlormethyl-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinonu (3,15 g, 7 mmolů) a ftalimidu draselného (1,94 g, 10,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (100 ml) se míchá 6 hodin za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-[[6-benzyloxy-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (3,42 g, 87,2 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 198 až 199 °C. Pro $C_{35}H_{29}N_2O_4F$ vypočteno: 74,98 % C, 5,21 % H, 5,00 % N; nalezeno: 74,83 % C, 5,01 % H, 4,82 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,13 až 2,27 (1 H, m), 4,02 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,94 (2 H, s), 6,31 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,02 až 7,14 (3 H, m), 7,20 až 7,38 (7 H, m), 7,66 až 7,78 (4 H, m), 8,39 (1 H, d, J = 9,2 Hz).

6) K roztoku 2-[[6-benzyloxy-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (3,36 g, 6 mmolů) v ethanolu (30 ml) se přidá monohydrát hydrazinu (0,9 ml, 18 mmolů). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 2 hodiny. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml). K výslednému roztoku se přidá di-*terc*-butyl- dikarbonát (2,1 ml, 9 mmolů). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-benzyloxy-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (3,16 g, 99,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 184 až 185 °C. Pro $C_{32}H_{35}N_2O_4F$ vypočteno: 72,43 % C, 6,65 % H, 5,28 % N; nalezeno: 72,07 % C, 6,52

% H, 5,18 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,14 až 2,27 (1 H, m), 4,02 (2 H, d, J = 6,9 Hz), 4,15 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,52 (1 H, bs), 4,94 (2 H, s), 6,29 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,06 až 7,11 (1 H, m), 7,16 až 7,36 (9 H, m), 8,34 až 8,38 (1 H, m).

7) Suspenze *terc*-butyl-[[6-benzyloxy-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinyl]methylkarbamátu] (2,65 g, 5 mmolů) a 5% paladia na uhlí (0,8 g) v ethanolu (20 ml) a tetrahydrofuranu (20 ml) se míchá pod atmosférou vodíku za teploty místnosti 2 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropylether-em. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-(4-fluorfenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (3,11 g, 94,2 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 229 až 230 °C. Pro $C_{25}H_{29}N_2O_4F$ vypočteno: 68,16 % C, 6,64 % H, 6,36 % N; nalezeno: 67,98 % C, 6,88 % H, 6,20 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,11 až 2,24 (1 H, m), 4,00 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 4,16 (2 H, d, J = 3,6 Hz), 4,49 (1 H, bs), 6,33 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,0 Hz), 7,06 až 7,18 (4 H, m), 7,90 (1 H, bs), 8,26 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

8) Roztok *terc*-butyl-[[4-(4-fluorfenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,44 g, 1 mmol), 2-jodacetamidu (0,37 g, 2 mmoly) a 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecenu (0,30 ml, 2 mmoly) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá 10 hodin při 80 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-(4--fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,24 g, 49,0 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 218 až 219 °C. Pro $C_{27}H_{32}N_3O_5F$ vypočteno: 65,18 % C, 6,48 % H, 8,45 % N; nalezeno: 64,84 % C, 6,75 % H, 8,25 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,13 až 2,30 (1 H, m), 4,04 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,17 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,35 (2 H, s), 4,54 (1 H, bs), 5,75 (1 H,

bs), 6,28 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 6,49 (1 H, bs), 7,04 (1 H, dd, J = 2,5 a 9,0 Hz), 7,21 až 7,24 (4 H, m), 8,42 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

9) K roztoku *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,20 g, 0,4 mmolu) v ethylacetátu (5 ml) se přidá 4N roztok kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Získaný roztok se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 2--[[3-(aminomethyl)-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]-acetamid jako hydrochlorid (0,16 g, 94,1 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 189 až 190 °C. Pro $C_{22}H_{25}N_3O_3FCl$ vypočteno: 65,18 % C, 6,48 % H, 8,45 % N; nalezeno: 64,84 % C, 6,75 % H, 8,25 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,18 (1 H, m), 3,84 (2 H, bs), 4,04 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,38 (2 H, s), 6,29 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,20 (1 H, dd, J = 2,0 a 9,0 Hz), 7,34 (1 H, bs), 7,38 až 7,43 (4 H, m), 7,56 (1 H, bs), 8,27 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,53 (3 H, bs).

Příklad 166

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-3-yl)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

1) Směs methylesteru 3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (0,24 g, 0,53 mmolu), monohydrátu hydrazinu (0,65 ml, 13,3 mmolu) a methanolu (6 ml) se míchá v zatavené zkumavce při 75 °C. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá směs methanolu s vodou (v poměru 1:1, 4 ml). Pevná látka se nechá vysrážet. Tato pevná látka se isoluje odfiltrováním, promyje se vodou a vysuší se ve vakuu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(hydrazinokarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,23 g, 94 %) jako bezbarvá pevná látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,15 až 2,35 (1 H, m), 4,08 (2 H, d, J

= 7,0 Hz), 4,20 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,70 (1 H, br), 7,20 až 7,30 (3 H, m), 7,45 až 7,55 (3 H, m), 7,69 (1 H, d, J = 5,4 Hz), 8,43 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) Směs *terc*-butyl-[[6-(hydrazinokarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3--isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,23 g, 0,50 mmolů), triethylesteru orthooctové kyseliny (2,0 ml, 10,9 mmolu) a butanolu (10 ml) byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 20 minut. K této reakční směsi se přidá 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (0,075 ml, 0,50 mmolu) a výsledná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. K této reakční směsi se přidá kyselina octová (0,040 ml, 0,70 mmolu) a směs se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se roztřepe mezi vodu (10 ml) a ethylacetát (30 ml), organická vrstva byla promyta vodou (20 ml), vysušena nad bezvodým síranem hořečnatým (9 g) a zahuštěna za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (objemové díly). Získá se tak *terc*-butyl-[[2-isobutyl-6-(5-methyl-1,3,4--oxadiazol-3-yl)-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,22 g, 91 %) jako bezbarvý prášek. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6 H, d, J = 7,2 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,15 až 2,35 (1 H, m), 2,57 (3 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,57 (1 H, br), 7,20 až 7,35 (2 H, m), 7,50 až 7,65 (4 H, m), 8,05 (1 H, dm, J = 8,4 Hz), 8,58 (1 H, dd, J = 2,8 a 8,4 Hz).

3) K *terc*-butyl-[[2-isobutyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-3-yl)-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,20 g, 0,41 mmolu) se přidá roztok (4 ml) 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu a získaná směs se míchá za teploty místnosti 17 hodin. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá diisopropylether (5 ml). Vysrážený prášek se isoluje odfiltrováním. K tomuto prášku se přidá nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný (30 ml) a tato směs byla dvakrát extrahována roztokem (25 ml) směsi ethylacetátu s tetrahydrofuranem (1:1). Organické vrstvy se spojí a směs se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného (25 ml), vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým (15 g) a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 20:1 (objemové díly) a překrystaluje se ze směsi hexanu

s ethylacetátem (5:1). Získá se tak titulní sloučenina (0,11 g, 72 %) jako světle-žluté krystaly. Pro $C_{23}H_{24}N_4O_2$ vypočteno: 71,11 % C, 6,23 % H, 14,42 % N; nalezeno: 71,09 % C, 6,28 % H, 14,37 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,15 až 2,40 (1 H, m), 2,57 (3 H, s), 3,69 (2 H, bs), 4,24 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 7,25 až 7,35 (2 H, m), 7,45 až 7,60 (2 H, m), 7,62 (1 H, d, J = 1,0 Hz), 8,05 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,59 (1 H, d, J = 8,4 Hz). Teplota tání: 179 až 181 °C.

Příklad 167

6-Acetyl-3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ke směsi 3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (0,81 g, 1,8 mmolu), N,O-dimethylhydroxylaminu jako hydrochloridu (0,211 g, 2,16 mmolu), monohydrátu 1-hydroxy-1H-benzotriazolu (0,365 g, 2,7 mmolu), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu jako hydrochloridu (0,517 g, 2,7 mmolu) a N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidá triethylamin (0,301 ml, 2,16 mmol) a tato směs se míchá za teploty místnosti 17 hodin. Získaná reakční směs se nalije do 0,1 M vodného roztoku kyseliny citronové (100 ml) a extrahuje se třikrát ethylacetátem (50 ml). Organické vrstvy se spojí, promyjí se jednou 0,1M vodným roztokem kyseliny citronové (50 ml), dvakrát vodným nasyceným hydrogenuhličitan sodný (50 ml) a jednou nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým (15 g) a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 3:4 (objemové díly)). Získá se tak *terc*-butyl-[(2-isobutyl-6-{[methoxy(methyl)amino]karbonyl}-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,83 g, 94 %) jako bezbarvá pevná látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,15 až 2,35 (1 H, m), 3,27 (3 H, s), 3,42 (3 H, s), 4,09 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,21 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,43 (1 H, br), 7,20 až 7,30 (3 H, m), 7,45 až 7,55 (3 H, m), 7,69 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,2 Hz), 8,50 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

2) *terc*-Butyl-[(2-isobutyl-6-{[methoxy(methyl)amino]karbonyl}-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,175 g, 0,355 mmolu) se rozpustí v tetrahydrofuranu (5 ml) a za chlazení ledem se přikape roztok (0,15 ml, 0,43 mmolu) 3M methylmagnesiumbromidu v diethyletheru. Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti a reakce se zastaví vodným nasyceným roztokem chloridu amonného (5 ml). Vše se extrahuje ethylacetátem (10 ml) a organická vrstva se promyje jednou 0,1M vodným roztokem kyseliny citronové (10 ml), vodným nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (10 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (10 ml), vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým (12 g) a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 5:2 (objemové díly)). Získá se tak *terc*-butyl-[(6-acetyl-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,132 g, 83 %) jako bezbarvý prášek. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 7,2 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,15 až 2,35 (1 H, m), 2,27 (3 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,49 (1 H, br), 7,20 až 7,30 (2 H, m), 7,45 až 7,65 (4 H, m), 7,96 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,54 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

3) *terc*-Butyl-[(6-acetyl-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,10 g, 0,22 mmolu) se rozpustí v ethylacetátu (4 ml). K tomuto roztoku se přidá roztok (1 ml) 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu. Tato směs se míchá za teploty místnosti 17 hodin. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se vysráží ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem (1:10). Získá se tak titulní sloučenina (0,084 g, 98 %) jako světle-žlutý prášek. Pro $C_{22}H_{24}N_2O_2.HCl.H_2O$ vypočteno: 65,58 % C, 6,75 % H, 6,95 % N; nalezeno: 66,25 % C, 6,73 % H, 6,83 % N. ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 1,02 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,10 až 2,30 (1 H, m), 2,50 (3 H, s), 4,05 až 4,20 (4 H, m), 7,35 až 7,45 (2 H, m), 7,55 až 7,70 (4 H, m), 8,15 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 8,53 (1 H, d, J = 8,4 Hz). Teplota tání: 179 °C (za rozkladu).

Příklad 168

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[(6-formyl-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,20 g, 0,45 mmolu) se rozpustí v methanolu (10 ml). K získanému roztoku se přidá p-toluensulfonylmethylisokyanid (0,088 g, 0,45 mmolu) a uhličitan draselný (0,125 g, 0,90 mmolů). Tato směs byla zahřívána 30 minut pod zpětným chladičem. Reakční směs se roztřepe mezi vodný nasycený hydrogenuhličitan sodný (50 ml) a směs ethylacetátu s tetrahydrofuranem (1:1 (objemové díly), 50 ml). Organická vrstva byla promyta vždy jednou vodným nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (50 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysušena nad bezvodým síranem hořečnatým (12 g) a zahuštěna za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (objemové díly)). Získá se tak *terc*-butyl-[[2-isobutyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1-oxo-4-fenyl--1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,16 g, 75 %) jako bezbarvá pevná látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,15 až 2,40 (1 H, m), 4,09 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,51 (1 H, br), 7,20 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,20 až 7,35 (2 H, m), 7,31 (1 H, s), 7,45 až 7,60 (3 H, m), 7,70 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 7,86 (1 H, s), 8,51 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[2-isobutyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]-methylkarbamát] (0,14 g, 0,30 mmolu) se rozpustí v methanolu (4 ml) a k získanému roztoku se přidá roztok (10 ml) 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu. Tato směs byla míchána 1 hodinu za teploty místnosti a vyloučené krystaly byly isolovány odfiltrováním. Získá se tak titulní sloučenina (0,084 g, 69 %) jako bezbarvý prášek. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,10 až 2,20 (1 H, m), 3,80 až 4,10 (4 H, m), 7,16 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,40 až 7,50 (2 H, m), 7,55 až 7,65 (3 H, m), 7,95 až 8,00 (1 H, m), 8,30 (3 H, br), 8,40 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,43 (1 H, s). Teplota tání: 217 °C (za rozkladu).

Příklad 169

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-6-(2H-tetrazol-5-yl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) K roztoku (30 ml) *terc*-butyl-[(6-kyano-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,86 g, 2,0 mmolu) v toluenu se přidá azid sodný (0,16 g, 2,5 mmolu) a hydrochlorid triethylaminu (0,28 g, 2,5 mmolu). Získaná směs se míchá 24 hodin při 90 °C. Reakční směs byla nalita do vody (100 ml), okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a dvakrát extrahována ethylacetátem (50 ml). Extrakty byly spojeny, promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (15 ml), vysušeny nad bezvodým síranem hořečnatým (12 g) a zahuštěny za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem (1: 5). Získá se tak *terc*-butyl-[[2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-6-(2H-tetrazol-5-yl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,36 g, 37 %) jako bezbarvé krystaly. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,45 (9 H, s), 2,15 až 2,35 (1 H, m), 4,15 (2 H, bd, J = 7,4 Hz), 4,22 (2 H, bd, J = 5,0 Hz), 7,25 až 7,50 (6 H, m), 7,73 (1 H, bs), 8,05 (1 H, dm, J = 8,4 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-6-(2H-tetrazol-5-yl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,15 g, 0,32 mmolu) se rozpustí v tetrahydrofuranu (4 ml) a přidá se roztok (4 ml) 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu. Tato směs se míchá za teploty místnosti 17 hodin. Vyloučené krystaly byly isolovány odfiltrováním. Získá se tak titulní sloučenina (0,13 g, 97 %) jako bezbarvé krystaly. Pro $C_{21}H_{22}N_6O.HCl.0,5\ H_2O$ vypočteno: 57,60 % C, 5,98 % H, 19,19 % N; nalezeno: 57,41 % C, 5,96 % H, 18,73 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,10 až 2,20 (1 H, m), 3,90 (2 H, bs), 4,10 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 7,40 až 7,50 (2 H, m), 7,55 až 7,65 (3 H, m), 7,69 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 8,23 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,1 Hz), 8,52 (3 H, br), 8,54 (1 H, d, J = 8,1 Hz). Teplota tání: 218 až 220 °C.

Příklad 170

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(methylsulfanyl)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Směs 3-(aminomethyl)-6-brom-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu (0,19 g, 0,50 mmolu), thiomethoxidu sodného (0,043 g, 0,60 mmolu) a dimethylsulfidu (2 ml) se míchá 2 hodiny při 70 °C. K této reakční směsi se přidá další thiomethoxid sodný (0,043 g, 0,60 mmolu) a výsledná směs se míchá 2 hodiny při 70 °C. Reakční směs se roztřepe mezi vodu (100 ml) a ethylacetát (25 ml) a vodná vrstva se vytřepe ethylacetátem (25 ml). Extrakty se spojí a promyjí se vždy jednou vodným nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (25 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (25 ml), vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým (12 g) a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:5 (objemové díly)). Získá se tak 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-6-(methylsulfanyl)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (0,16 g, 88 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,15 až 2,35 (1 H, m), 2,32 (3 H, s), 3,66 (2 H, bs), 4,19 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 6,69 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,20 až 7,30 (3 H, m), 7,45 až 7,55 (3 H, m), 8,36 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(methylsulfanyl)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (0,13 g, 0,37 mmolu) se rozpustí v ethylacetátu (3 ml) a k tomuto roztoku se přidá roztok (1 ml) 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu. Tato směs se míchá 5 minut a zahustí se za sníženého tlaku. Získaný zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem (1: 2). Získá se tak titulní sloučenina (0,14 g, 95 %) jako bezbarvé krystaly. Pro $C_{21}H_{24}N_2OS.HCl$ vypočteno: 64,85 % C, 6,48 % H, 7,20 % N; nalezeno: 64,79 % C, 6,55 % H, 6,99 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,95 až 2,20 (1 H, m), 2,34 (3 H, s), 3,86 (2 H, bs), 4,00 až 4,15 (2 H, m), 6,59 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,35 až 7,65 (6 H, m), 8,23 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,46 (1 H, bs), 8,58 (2 H, bs). Teplota tání: 252 až 255 °C.

Příklad 171

2-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]sulfanyl}acetamid

Roztok (2 ml) 2-merkaptoacetamidu (0,27 g, 3,0 mmolu) v N,N-dimethylformamidu se ochladí ledem v atmosféře dusíku a přidá se k němu hydrid sodný (0,12 g, 3,0 mmolu) (60 % v oleji). Výsledná směs se míchá za chlazení ledem 30 minut. K získané suspenzi se přidá 3-(aminomethyl)-6-brom-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (1,06 g, 2,74 mmolu) a směs se míchá 24 hodiny při 80 °C. Reakční směs se roztřepe mezi voda (100 ml) a ethylacetát (50 ml) a vodná vrstva se vytřepe dvakrát ethylacetátem (50 ml). Extrakty se spojí a promyjí se nasyceným roztokem chloridu sodného (20 ml), vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým (12 g) a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 1:0 až 10:1 (objemové díly)) a překrystaluje se ze směsi hexanu s ethylacetátem (1:1). Získá se tak titulní sloučenina (0,54 g, 50 %) jako bezbarvý prášek. Pro $C_{22}H_{25}N_3O_2S$ vypočteno: 66,81 % C, 6,37 % H, 10,62 % N; nalezeno: 66,40 % C, 6,41 % H, 10,26 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,20 až 2,30 (1 H, m), 3,52 (2 H, s), 3,66 (2 H, bs), 4,19 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 5,39 (1 H, bs), 6,41 (1 H, bs), 6,79 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,20 až 7,35 (3 H, m), 7,45 až 7,55 (3 H, m), 8,36 (1 H, d, J = 8,6 Hz). Teplota tání: 218 až 220 °C.

Příklad 172

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(methylsulfinyl)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

Ke směsi 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-6-(methylsulfanyl)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu (0,18 g, 0,52 mmolu), koncentrované kyseliny sírové (0,0168 ml, 0,31 mmolu), methanolu (2 ml) a vody (5 ml) se přidá Oxone® (0,19 g, 0,31 mmolu) a směs se míchá za teploty místnosti 30 minut. Tato reakční směs se nalije do vodného nasyceného hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a extrahuje se třikrát ethylacetátem

(25 ml). Extrakty se spojí, promyjí se nasyceným roztokem chloridu sodného (10 ml), vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým (9 g) a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 10:1 (objemové díly)). Výsledný olej ztuhne stáním v diisopropyletheru (1 ml). Získá se tak titulní sloučenina (0,081 g, 42 %) jako světle-žlutý prášek. Pro $C_{21}H_{24}N_2O_2S.2\ H_2O$, vypočteno: 62,35 % C, 6,98 % H, 6,93 % N; nalezeno: 62,27 % C, 6,58 % H, 6,36 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,20 až 2,35 (1 H, m), 2,66 (3 H, s), 3,69 (2 H, bs), 4,24 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 7,20 až 7,35 (3 H, m), 7,45 až 7,55 (3 H, m), 7,64 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,6 Hz), 8,63 (1 H, d, J = 8,6 Hz). Teplota tání: 167 °C (za rozkladu).

Příklad 173

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(methylsulfonyl)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Směs *terc*-butyl-[(6-brom-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,24 g, 0,5 mmolu), thiomethoxidu sodného (0,080 g, 1,1 mmolu) a N,N-dimethylformamidu (4 ml) se míchá 1 hodinu při 85 °C. Reakční směs se nalije do vody (50 ml) a extrahuje se dvakrát ethylacetátem (25 ml). Extrakty se spojí, promyjí se vodným nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (15 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (15 ml), vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým (12 g) a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 4:1 (objemové díly)). Získá se tak *terc*-butyl-[[2-isobutyl-6-(methylsulfanyl)-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,17 g, 73 %) jako bezbarvý prášek. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,15 až 2,35 (1 H, m), 2,32 (3 H, s), 4,06 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,46 (1 H, br), 6,68 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,20 až 7,35 (3 H, m), 7,40 až 7,60 (3 H, m), 8,34 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) K roztoku (5 ml) *terc*-butyl-[[2-isobutyl-6-(methylsulfanyl)-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,17 g, 0,37 mmolu) v dichlormethanu se přidá 3-chlorperbenzoová kyselina (0,13 g, 0,77 mmolu) za chlazení ledem a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla promyta jednou 5% vodným roztokem thiosíranu sodného (15 ml) a dvakrát vodným nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (15 ml) a roztřepe se použitím PTFE zkumavek. Organická vrstva se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (objemové díly)). Získá se tak *terc*-butyl-[[2-isobutyl-6-(methylsulfonyl)-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,16 g, 93 %) jako bezbarvý olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,15 až 2,35 (1 H, m), 2,99 (3 H, s), 4,12 (2 H, d, J = 6,9 Hz), 4,24 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,42 (1 H, br), 7,30 až 7,35 (2 H, m), 7,50 až 7,60 (4 H, m), 7,94 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,66 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

3) Směs *terc*-butyl-[[2-isobutyl-6-(methylsulfonyl)-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,16 g, 0,33 mmolu) a roztoku (5 ml) 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu se míchá 1 hodinu. Potom se zahustí za sníženého tlaku. Získaný zbytek se vysráží ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem (1:10). Získá se tak titulní sloučenina (0,12 g, 87 %) jako bezbarvý prášek. Pro $C_{21}H_{24}N_2O_3S.HCl.H_2O.0,25$ IPE vypočteno: 58,18 % C, 6,62 % H, 6,03 % N; nalezeno: 58,15 % C, 6,87 % H, 5,89 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,05 až 2,20 (1 H, m), 3,22 (3 H, s), 3,90 (2 H, bs), 4,11 (2 H, bd, J = 6,6 Hz), 7,40 až 7,50 (3 H, m), 7,55 až 7,70 (3 H, m), 8,09 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,57 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,60 (1 H, br). Teplota tání: 209 °C (za rozkladu).

Příklad 174

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(methansulfonylamino)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

Tato sloučenina byla syntetizována podle způsobu podobného způsobu v příkladu 88 ze 6-amino-3-(*terc*-butoxykarbonylaminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)--isochinolinonu (syntetizovaného podle způsobu podobného způsobu v příkladu 111 (1)). ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,08 (1 H, m), 2,98 (3 H, s), 3,85 (2 H, s), 4,03 (2 H, d, J = 6,2Hz), 6,75 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,36 až 7,44 (3 H, m), 7,54 až 7,58 (3 H, m), 7,77 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,46 (3 H, bs), 10,29 (1 H, bs).

Příklad 175

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(methoxykarbonylamino)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

Tato sloučenina byla syntetizována podle způsobu podobného způsobu v příkladu 88 ze 6-amino-3-(*terc*-butoxykarbonylaminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)--isochinolinonu (syntetizovaného podle způsobu podobného způsobu v příkladu 111 (1)). ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,08 (1 H, m), 3,59 (3 H, s), 3,85 (2 H, s), 4,02 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 7,22 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,34 až 7,38 (2 H, m), 7,54 až 7,63 (5 H, m), 8,23 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,40 (3 H, bs), 10,04 (1 H, s).

Příklad 176

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(dimethansulfonylamino)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

Tato sloučenina byla syntetizována podle způsobu podobného způsobu v příkladu 88 ze 6-amino-3-(*terc*-butoxykarbonylaminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-

-isochinolinonu (syntetizovaného podle způsobu podobného způsobu v příkladu 111 (1)). ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 (1 H, m), 3,34 (3 H, s), 3,44 (2 H, s), 3,90 (2 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 6,86 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,41 až 7,45 (2 H, m), 7,57 až 7,60 (3 H, m), 7,73 (1 H, dd, J = 8,4 a 1,8 Hz), 8,43 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,44 (3 H, bs).

Příklad 177

N-{3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}-N'-methylmočovina jako hydrochlorid

Tato sloučenina byla syntetizována podle způsobu podobného způsobu v příkladu 80 ze 3-(*terc*-butoxykarbonylaminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxylové kyseliny (syntetizované podle způsobu podobného způsobu v příkladu 108 (1)). ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,07 (1 H, m), 2,56 (3 H, s), 3,81 (2 H, s), 4,00 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 6,17 (1 H, bs), 6,98 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,34 až 7,38 (2 H, m), 7,54 až 7,67 (4 H, m), 8,17 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,39 (3 H, bs), 9, 13 (1 H, s).

Příklad 178

N-{3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}-N',N'-dimethylmočovina jako hydrochlorid

Tato sloučenina byla syntetizována podle způsobu podobného způsobu v příkladu 80 ze 3-(*terc*-butoxykarbonylaminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxylové kyseliny (syntetizované podle způsobu podobného způsobu v příkladu 108 (1)). ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,07 (1 H, m), 2,86 (6 H, s), 3,81 (2 H, s), 4,02 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 7,13 (1 H, s), 7,34 až 7,38 (2 H, m), 7,54 až 7,57 (3 H, m), 7,69 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,17 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,41 (3 H, bs), 8,68 (1 H, s).

Příklad 179

N-{3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl}močovina jako hydrochlorid

Tato sloučenina byla syntetizována podle způsobu podobného způsobu v příkladu 80 ze 3-(*terc*-butoxykarbonylaminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxylové kyseliny (syntetizované podle způsobu podobného způsobu v příkladu 108 (1)). ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,07 (1 H, m), 3,82 (2 H, d, J = 4,0 Hz), 4,02 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 5,96 (1 H, bs), 6,70 (1 H, bs), 6,51 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,35 až 7,39 (2 H, m), 7,51 až 7,59 (3 H, m), 7,79 (1 H, dd, J = 8,8 a 1,8 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,44 (3 H, bs), 9, 10 (1 H, s).

Příklad 180

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid jako hydrochlorid

1) K roztoku *terc*-butyl-[[4-(4-fluorfenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (2,00 g, 3,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se přidá hydrid sodný (0,19 g, 4,8 mmolu) (60 % v oleji) při 0 °C. Získaná směs se míchá 10 minut při 0 °C. K takto získané směsi se přidá N-fenyltrifluormethansulfonimid (1,71 g, 4,8 mmolu) a výsledná směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[(4--(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (2,02 g, 88,2 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,14 až 2,28 (1 H, m), 4,07 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,47 (1 H, bs), 6,80 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,22 až 7,44 (5 H, m), 8,55 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) Suspenze *terc*-butyl-[[(4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluormethansulfonyl-oxy-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (2,00 g, 3,5 mmolu), butylesteru kyseliny akrylové (0,76 ml, 5,3 mmolu), hydrogenuhličitanu sodného (0,45 g, 5,5 mmolu), tetrabutylammonium-chloridu (0,11 g, 0,4 mmolu) a octanu paladnatého (90 mg, 0,4 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se míchá za zahřívání při 100 °C pod atmosférou argonu 24 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak butylester (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenové kyseliny jako amorfní látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (3 H, t, J = 7,7 Hz), 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,34 až 1,47 (11 H, m), 1,62 až 1,72 (2 H, m), 2,18 až 2,28 (1 H, m), 4,06 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,13 až 4,21 (4 H, m), 4,50 (1 H, bs), 6,39 (1 H, d, J = 16,5 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,19 až 7,27 (4 H, m), 7,55 (1 H, d, J = 16,5 Hz), 7,62 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,7 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 8,7 Hz).

3) K roztoku butylesteru (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenové kyseliny (0,56 g, 1 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (10 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (2 ml). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenová kyselina (0,36 g, 72,0 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 201 až 202 °C. Pro $C_{28}H_{31}N_2O_5F.0{,}25\ H_2O$ vypočteno: 67,39 % C, 6,36 % H, 5,61 % N; nalezeno: 67,69 % C, 6,27 % H, 5,49 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,49 (9 H, s), 2,11 až 2,24 (1 H, m), 4,04 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,13 (2 H, d, J = 3,0 Hz), 5,74 (1 H, bs), 6,28 (1 H, d, J = 16,4 Hz), 6,77 (1 H, s), 7,21 až 7,34 (5 H, m), 7,43 (1 H, d, J = 16,4 Hz), 8,22 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

4) Roztok (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1--oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenové kyseliny (0,20 g, 0,4 mmolu), 1-ethyl--3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu jako hydrochloridu (0,15 g, 0,8 mmolu) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,12 g, 0,8 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid (0,13 g, 65,0 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 161 až 163 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,16 až 2,24 (1 H, m), 4,07 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,96 (1 H, bs), 5,75 (1 H, bs), 6,38 (1 H, d, J = 15,6 Hz), 6,94 (1 H, s), 7,26 až 7,30 (2 H, m), 7,40 až 7,56 (5 H, m), 8,29 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

5) (E)-3-[3-[[(*terc*-Butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2--dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid (0,10 g, 0,2 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaná směs se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid jako hydrochlorid (0,08 g, 88,8 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 255 až 258 °C. Pro $C_{23}H_{25}N_3O_2ClF.0{,}75\ H_2O$ vypočteno: 62,30 % C, 6,02 % H, 9,48 % N; nalezeno: 61,90 % C, 6,38 % H, 9,31 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,19 (1 H, m), 3,86 (2 H, d, J = 4,0 Hz), 4,08 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 6,57 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,18 (1 H, bs), 7,32 až 7,51 (5 H, m), 7,67 (1 H, bs), 7,78 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,35 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,61 (3 H, bs).

Příklad 181

2-[[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-oxy]acetamid jako hydrochlorid

1) Směs methylesteru 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluormethansulfonyloxy-1,2--dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (9,24 g, 18 mmolů), 4-methylfenylborité kyseliny (2,94 g, 21,6 mmolu) a uhličitanu sodného (2,86 g, 27 mmolů) ve směsi toluenu (50 ml) s methanolem (10 ml) a vodou (10 ml) se míchá pod atmosférou argonu za teploty místnosti 30 minut. K takto získané směsi se přidá tetrakis(trifenylfosfin)paladium (1,04 g, 1 mmol) a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem pod atmosférou argonu 10 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak methylester 6-benzyloxy-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1--oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (6,91 g, 84,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 142,5 až 143 °C. Pro $C_{29}H_{29}NO_4$ vypočteno: 76,46 % C, 6,42 % H, 3,07 % N; nalezeno: 76,35 % C, 6,40 % H, 2,86 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,04 až 2,20 (1 H, m), 2,43 (3 H, s), 3,47 (3 H, s), 3,93 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,97 (2 H, s), 6,65 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,11 až 7,37 (10 H, m), 8,42 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) K suspenzi methylesteru 6-benzyloxy-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (6,83 g, 15 mmolů) v methanolu (50 ml) se přidá vodný roztok (20 ml) monohydrátu hydroxidu lithného (1,89 g, 45 mmolů). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 6-benzyloxy-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (5,78 g,

87,3 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 153 až 154 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,85 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,03 až 2,21 (1 H, m), 2,42 (3 H, s), 3,86 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,13 (1 H, bs), 4,96 (2 H, s), 6,61 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,10 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,0 Hz), 7,13 až 7,36 (9 H, m), 8,28 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

3) K míchanému roztoku 6-benzyloxy-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (5,74 g, 13 mmolů) v tetrahydrofuranu (50 ml) se přidá oxalylchlorid (1,4 ml, 15,6 mmolu) a N,N-dimethylformamid (3 kapky). Směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml). Získaný roztok se přikape k suspenzi tetrahydridoboritanu sodného (1,72 g, 45,5 mmolu) v 1,2-dimethoxyethanu (50 ml) při 0 °C. Získaná směs se míchá 1 hodinu při 0 °C. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 6-benzyloxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1(2H)-isochinolinon (4,41 g, 79,5 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 74 až 76 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,16 až 2,26 (1 H, m), 2,41 (1 H, bs), 2,47 (3 H, s), 4,17 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 4,43 (2 H, s), 4,89 (2 H, s), 6,39 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 6,98 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 7,17 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,23 až 7,34 (7 H, m), 8,28 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

4) K suspenzi 6-benzyloxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1(2H)-isochinolinonu (4,28 g, 10 mmolů) v toluenu (50 ml) se přidá thionylchlorid (1,5 ml, 20 mmolů). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak 6-benzyloxy-3-chlormethyl-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1(2H)-isochinolinon (4,26 g, 95,5 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 2,14 až 2,30

(1 H, m), 2,47 (3 H, s), 4,15 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,39 (2 H, s), 4,93 (2 H, s), 6,45 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,09 až 7,35 (10 H, m), 8,40 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

5) Roztok 6-benzyloxy-3-chlormethyl-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1(2H)-isochinolinonu (4,24 g, 9,5 mmolu) a ftalimidu draselného (2,65 g, 14,3 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se míchá za teploty místnosti 6 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak 2-[[6-benzyloxy-2-isobutyl--4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (5,07 g, 96,0 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 158 až 159 °C. Pro $C_{36}H_{32}N_2O_4$ vypočteno: 77,68 % C, 5,79 % H, 5,03 % N; nalezeno: 77,89 % C, 5,91 % H, 4,96 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,14 až 2,28 (1 H, m), 2,38 (3 H, s), 4,01 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,78 (2 H, s), 4,92 (2 H, s), 6,41 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,09 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,12 až 7,19 (4 H, m), 7,20 až 7,35 (5 H, m), 7,66 až 7,76 (4 H, m), 8,38 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

6) K suspenzi 2-[[6-benzyloxy-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (5,01 g, 9 mmolů) v ethanolu (50 ml) se přidá monohydrát hydrazinu (1,3 ml, 27 mmolů). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 1 hodinu. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (50 ml) a k tomuto roztoku se přidá di-*terc*-butyl-dikarbonát (3,1 ml, 13,5 mmolu). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-benzyloxy-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (4,48 g, 94,5 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 164 až 164,5 °C. Pro $C_{33}H_{38}N_2O_4$

vypočteno: 75,26 % C, 7,27 % H, 5,32 % N; nalezeno: 75,17 % C, 7,39 % H, 5,17 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,13 až 2,27 (1 H, m), 2,46 (3 H, s), 4,03 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,18 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,48 (1 H, bs), 4,92 (2 H, s), 6,38 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,05 až 7,11 (3 H, m), 7,22 až 7,35 (7 H, m), 8,37 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

7) Suspenze *terc*-butyl-[[6-benzyloxy-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (4,21 g, 8 mmolů) a 5% paladia na uhlí (2,0 g) v ethanolu (20 ml) a tetrahydrofuranu (20 ml) se míchá pod atmosférou vodíku za teploty místnosti 2 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-hydroxy-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (3,28 g, 94,0 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 233 až 234 °C. Pro $C_{26}H_{32}N_2O_4$ vypočteno: 71,53 % C, 7,39 % H, 6,42 % N; nalezeno: 71,35 % C, 7,35 % H, 6,22 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,41 (9 H, s), 2,12 až 2,26 (1 H, m), 2,41 (3 H, s), 4,02 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,46 (1 H, bs), 6,39 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,04 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,8 Hz), 7,08 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,24 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,73 (1 H, bs), 8,28 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

8) Roztok *terc*-butyl-[6-hydroxy-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,44 g, 1 mmol), 2-jodacetamidu (0,37 g, 2 mmoly) a 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecenu (0,30 ml, 2 mmoly) v N,N-dimethylacetamidu (10 ml) se míchá 12 hodin při 80 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,18 g, 36,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 239 až 239,5 °C. Pro $C_{28}H_{35}N_3O_5$ vypočteno: 68,13 % C, 7,15 % H, 8,51 % N; nalezeno: 67,77 % C, 7,09 % H, 8,21 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,15 až 2,29 (1 H, m), 2,47 (3 H, s), 4,05 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,33 (2 H, s), 4,48 (1 H,

bs), 5,69 (1 H, bs), 6,34 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 6,52 (1 H, bs), 7,04 (1 H, dd, J = 2,6 a 9,0 Hz), 7,10 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,31 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 8,42 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

9) *terc*-Butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,15 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a směs se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]acetamid jako hydrochlorid (0,11 g, 91,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 278 až 280 °C. Pro $C_{23}H_{28}N_3O_3.0,5\ H_2O$ vypočteno: 62,93 % C, 6,66 % H, 9,57 % N; nalezeno: 62,97 % C, 6,53 % H, 9,28 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,16 (1 H, m), 2,43 (3 H, s), 3,86 (2 H, s), 4,04 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,36 (2 H, s), 6,34 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,19 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,25 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,35 (1 H, bs), 7,37 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,57 (1 H, bs), 8,27 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,48 (3 H, s).

Příklad 182

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid jako hydrochlorid

1) K roztoku *terc*-butyl-[[6-hydroxy-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinyl]methylkarbamátu] (příklad 18-1(7)) (2,18 g, 5 mmolů) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se při 0 °C přidá hydrid sodný (0,30 g, 8,3 mmolu) (60 % v oleji) a směs se míchá 30 minut při 0 °C. K takto získané směsi se přidá N-fenyltrifluormethansulfonimid (2,68 g, 8,3 mmolu) a získaná směs se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-6-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihy-

dro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (2,85 g, 100 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,14 až 2,27 (1 H, m), 2,47 (3 H, s), 4,09 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,24 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,45 (1 H, t, J = 2,6 Hz), 6,86 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,12 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,13 až 7,40 (3 H, m), 8,54 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) Směs *terc*-butyl-[[2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-6-trifluormethansulfonyloxy--1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (2,84 g, 5 mmolů), 1,1'-bis(difenylfosfin)ferocenu (0,14 g, 0,25 mmolu), triethylaminu (0,77 ml, 5,5 mmolu) a octanu paladnatého (56 mg, 0,25 mmolu) ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) s methanolem (20 ml) se míchá za zahřívání při 100 °C pod atmosférou oxidu uhelnatého při 0,5 MPa 1 hodinu. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak methylester 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo--1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (2,11 g, 88,3 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 193 až 194,5 °C. Pro $C_{28}H_{34}N_2O_5$ vypočteno: 70,27 % C, 7,16 % H, 5,85 % N; nalezeno: 69,97 % C, 7,22 % H, 5,71 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,17 až 2,32 (1 H, m), 2,47 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 4,09 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,54 (1 H, bs), 7,13 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,32 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,02 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,2 Hz), 8,49 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

3) K roztoku methylesteru 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (1,91 g, 4 mmoly) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) s methanolem (10 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (8 ml) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s isopropyletherem. Získá se tak 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]me-

thyl]-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylová kyselina (1,67 g, 90,3 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 230 až 231 °C. Pro $C_{27}H_{32}N_2O_5$ vypočteno: 69,81 % C, 6,94 % H, 6,03 % N; nalezeno: 69,45 % C, 7,09 % H, 5,67 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,49 (9 H, s), 2,07 až 2,25 (1 H, m), 2,48 (3 H, s), 4,05 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,18 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 5,75 (1 H, bs), 7,21 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,32 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1 H, s), 7,79 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,32 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

4) Roztok 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo--1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (0,92 g, 2 mmoly), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu jako hydrochloridu (0,77 g, 4 mmoly) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,61 g, 4 mmoly) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid (0,82 g, 89,1 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 225 až 226 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,17 až 2,28 (1 H, m), 2,46 (3 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,52 (1 H, bs), 5,62 (1 H, bs), 6,00 (1 H, bs), 7,12 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,32 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,42 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,78 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,49 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

5) Roztok 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo--1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamidu (0,42 g, 0,9 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diethyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)--2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid jako hydrochlorid (0,34 g, 94,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 286 až 288 °C. Pro $C_{22}H_{28}N_3O_3Cl$. .1,25 H_2O vypočteno: 62,55 % C, 6,80 % H, 9,95 % N; nalezeno: 62,66 % C, 6,93 %

H, 9,99 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,02 až 2,16 (1 H, m), 2,45 (3 H, s), 3,88 (2 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 7,28 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,39 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,58 (1 H, bs), 7,99 (1 H, d, J = 1,6, 8,2 Hz), 8,16 (1 H, bs), 8,36 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,49 (3 H, bs).

Příklad 183

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1(2H)-isochinolinon-6-karbonitril jako hydrochlorid

1) Roztok 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo--1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamidu (příklad 3 (4)) (0,37 g, 0,8 mmolu) a chloridu kyseliny kyanurové (0,44 g, 2,4 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 mmolů) se míchá 1 hodinu při 0 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-kyano-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,32 g, 91,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 156 až 157 °C. Pro $C_{27}H_{31}N_3O_3$ vypočteno: 72,78 % C, 7,01 % H, 9,43 % N; nalezeno: 72,66 % C, 7,16 % H, 9,46 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,14 až 2,29 (1 H, m), 2,48 (3 H, s), 4,09 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,24 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,45 (1 H, bs), 7,10 (2 H, d, J = 7,7 Hz), 7,31 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,35 (2 H, d, J = 7,7 Hz), 7,63 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,2 Hz), 8,53 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[6-kyano-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,27 g, 0,6 mmol) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diethyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)--1(2H)-isochinolinon-6-karbonitril jako hydrochlorid (0,22 g, 95,7 %) ve formě krystalů.

Teplota tání: 278 až 279 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,16 (1 H, m), 2,45 (3 H, s), 3,90 (2 H, s), 4,11 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 7,25 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,31 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,41 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,96 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 8,47 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,65 (3 H, bs).

Příklad 184

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid jako hydrochlorid

1) Suspenze *terc*-butyl-[[2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-6-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (příklad 182 (1)) (1,42 g, 2,5 mmolu), butylesteru kyseliny akrylové (0,54 ml, 3,8 mmolu), hydrogenuhličitanu sodného (0,32 g, 3,8 mmolu), tetrabutylammoniumchloridu (83 mg, 0,3 mmolu) a octanu paladnatého (67 mg, 0,3 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se 20 hodin míchá za zahřívání při 100 °C pod atmosférou argonu. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak butylester (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]--2-propenové kyseliny (0,56 g, 40,3 %) jako amorfní látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (3 H, t, J = 7,8 Hz), 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,35 až 1,47 (11 H, m), 1,62 až 1,71 (2 H, m), 2,18 až 2,29 (1 H, m), 2,49 (3 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,18 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 4,52 (1 H, bs), 6,38 (1 H, d, J = 15,9 Hz), 7,04 (1 H, d, J = 1,0 Hz), 7,13 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,33 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,55 (1 H, d, J = 15,9 Hz), 7,61 (1 H, dd, J = 1,0 a 8,4 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) K roztoku butylesteru ((E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenové kyseliny (0,50 g, 0,9 mmolu) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) s methanolem (10 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (2 ml). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční

směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenová kyselina (0,38 g, 84,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 171 až 173 °C. Pro $C_{29}H_{34}N_2O_5.0,25\ H_2O$ vypočteno: 70,35 % C, 7,02 % H, 5,66 % N; nalezeno: 70,16 % C, 6,94 % H, 5,49 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,48 (9 H, s), 2,08 až 2,29 (1 H, m), 2,50 (3 H, s), 4,05 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 4,17 (2 H, d, J = 4,5 Hz), 5,46 (1 H, bs), 6,30 (1 H, d, J = 15,9 Hz), 6,88 (1 H, s), 7,20 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 7,34 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 7,41 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1 H, d, J = 15,9 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

3) Roztok (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenové kyseliny (0,25 g, 0,5 mmolu), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu jako hydrochloridu (0,19 g, 1 mmol) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,15 g, 1 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid (0,21 g, 84,0 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 152 až 154 °C. Pro $C_{29}H_{35}N_3O_4.0,75\ H_2O$ vypočteno: 69,23 % C, 7,31 % H, 8,35 % N; nalezeno: 69,58 % C, 7,29 % H, 8,01 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,16 až 2,28 (1 H, m), 2,48 (3 H, s), 4,07 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,70 (1 H, bs), 5,71 (2 H, bs), 6,40 (1 H, d, J = 15,6 Hz), 7,00 (1 H, s), 7,12 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,32 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,44 až 7,54 (2 H, m), 8,36 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

4) (E)-3-[3-[[(*terc*-Butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo--1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid (0,15 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak (E)-3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid jako hydrochlorid (0,12 g, 92,3 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 264 až 266 °C. Pro $C_{24}H_{28}N_3O_2Cl.1{,}25\ H_2O$ vypočteno: 64,28 % C, 6,85 % H, 9,37 % N; nalezeno: 64,37 % C, 6,88 % H, 9,08 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,04 až 2,16 (1 H, m), 3,87 (2 H, d, J = 2,4 Hz), 4,08 (2 H, d, J = 6,9 Hz), 6,56 (1 H, d, J = 15,9 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 7,18 (1 H, bs), 7,25 až 7,42 (5 H, m), 7,67 (1 H, bs), 7,77 (1 H, dd, J = 1,2 a 8,7 Hz), 8,34 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,53 (3 H, bs).

Příklad 185

2-[[3-(Aminomethyl)-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]-acetamid jako hydrochlorid

1) Míchaný roztok methylesteru 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (10,27 g, 20 mmolů), 4-chlorfenylborité kyseliny (3,75 g, 24 mmolu) a uhličitanu sodného (5,30 g, 50 mmolů) ve směsi toluenu (50 ml) s methanolem (10 ml) a vodou (10 ml) se míchá 30 minut pod atmosférou argonu za teploty místnosti. K takto získané směsi se přidá tetrakis(trifenylfosfin)paladium (1,15 g, 1 mmol) a výsledná směs byla zahřívána 10 hodin pod zpětným chladičem pod atmosférou argonu. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak methylester 6-benzyloxy-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (5,21 g, 54,8 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 165,5 až 166 °C. Pro $C_{28}H_{26}NO_4Cl$ vypočteno: 70,66 % C, 5,51 % H, 2,94 % N; nalezeno: 70,89 % C, 5,68 % H, 2,78 % N. ^{1}H-NMR

spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,91 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 2,03 až 2,21 (1 H, m), 3,50 (3 H, s), 3,93 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,99 (2 H, s), 6,52 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,15 až 7,22 (3 H, m), 7,26 až 7,44 (7 H, m), 8,42 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) K suspenzi methylesteru 6-benzyloxy-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (5,00 g, 10,5 mmolu) v 1,4-dioxanu (50 ml) se přidá vodný roztok (20 ml) monohydrátu hydroxidu lithného (1,32 g, 31,5 mmolu). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 24 hodin. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s hexanem. Získá se tak 6-benzyloxy-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (4,69 g, 96,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 200 až 201 °C. Pro $C_{27}H_{24}NO_4Cl$ vypočteno: 70,20 % C, 5,24 % H, 3,03 % N; nalezeno: 70,12 % C, 5,28 % H, 2,97 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,86 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,07 až 2,25 (1 H, m), 3,90 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 5,00 (2 H, s), 6,51 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,14 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,0 Hz), 7,21 až 7,40 (9 H, m), 8,25 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

3) Ke směsi 6-benzyloxy-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (4,62 g, 10 mmolů) a tetrahydrofuranu (50 ml) se přidá oxalylchlorid (1,0 ml, 15,6 mmolu) a N,N-dimethylformamid (3 kapky) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml). Získaný roztok se přikape k suspenzi tetrahydridoboritanu sodného (1,32 g, 35 mmolů) v 1,2-dimethoxyethanu (30 ml) při 0 °C. Získaná směs se míchá 1 hodinu při 0 °C. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 6-benzyloxy-4-(4-chlorfenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon (4,31 g, 96,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 87 až 88 °C.

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 až 2,28 (1 H, m), 2,39 (1 H, bs), 4,16 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,41 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,92 (2 H, s), 6,29 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,00 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,0 Hz), 7,21 až 7,38 (7 H, m), 7,45 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 8,27 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

4) K suspenzi 6-benzyloxy-4-(4-chlorfenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinonu (4,25 g, 9,5 mmolu) v toluenu (50 ml) se přidá thionylchlorid (1,4 ml, 19 mmolů). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 2 hodiny. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak 6-benzyloxy-3-chlormethyl-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon (3,98 g, 89,8 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 2,13 až 2,30 (1 H, m), 4,14 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,34 (2 H, s), 4,96 (2 H, s), 6,34 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,06 až 7,38 (8H, m), 7,44 až 7,50 (2 H, m), 8,41 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

5) Roztok 6-benzyloxy-3-chlormethyl-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinonu (3,96 g, 8,5 mmolu) a ftalimidu draselného (2,37 g, 12,8 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (40 ml) se míchá za teploty místnosti 6 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak 2-[[6-benzyloxy-4-(4-chlorfenyl)--2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (4,72 g, 96,3 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 182 až 183 °C. Pro $C_{35}H_{29}N_2O_4Cl$ vypočteno: 72,85 % C, 5,07 % H, 4,85 % N; nalezeno: 72,95 % C, 5,19 % H, 4,70 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,09 až 2,31 (1 H, m), 4,00 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,74 (2 H, s), 4,93 (2 H, s), 6,29 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,11 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,19 až 7,41 (9 H, m), 7,66 až 7,79 (4 H, m), 8,38 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

6) K suspenzi 2-[[6-benzyloxy-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (4,61 g, 8 mmolů) v ethanolu (50 ml) se

přidá monohydrát hydrazinu (1,2 ml, 24 mmoly). Získaná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Tato reakční směs se nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (50 ml) a k výslednému roztoku se přidá di-*terc*-butyl-dikarbonát (2,8 ml, 12 mmolů). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-benzyloxy-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (4,16 g, 95,2 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 186 až 187 °C. Pro $C_{32}H_{35}N_2O_4Cl$ vypočteno: 70,25 % C, 6,45 % H, 5,12 % N; nalezeno: 70,17 % C, 6,43 % H, 5,00 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,14 až 2,28 (1 H, m), 4,02 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,15 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,46 (1 H, bs), 4,95 (2 H, s), 6,28 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,07 až 7,16 (3 H, m), 7,22 až 7,37 (5 H, m), 7,42 až 7,49 (2 H, m), 8,37 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

7) *terc*-Butyl-[[6-benzyloxy-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,54 g, 1 mmol) se suspenduje ve 48% vodném roztoku (20 ml) kyseliny bromovodíkové. Získaná směs byla zahřívána 3 hodiny pod zpětným chladičem. Reakční směs byla zneutralizována vodným roztokem 1N hydroxidu sodného a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (10 ml). K tomuto roztoku se přidá di-*terc*-butyl-dikarbonát (0,28 ml, 1 mmol). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-(4-chlorfenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,32 g, 71,1 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 220 až 221 °C. ^{1}H-NMR

spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,08 až 2,29 (1 H, m), 4,01 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,13 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,50 (1 H, bs), 6,33 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 7,03 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,40 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,93 (1 H, bs), 8,26 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

8) K roztoku *terc*-butyl-[[4-(4-chlorfenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,45 g, 1 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidá hydrid sodný (48 mg, 1,2 mmolu) (60 % v oleji) při 0 °C a směs se míchá 10 minut při 0 °C. K takto získané směsi se přidá 2-jodacetamid (0,22 g, 1,2 mmolu) a výsledná směs se míchá dvě hodiny při 0 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4--(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,27 g, 52,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 241 až 242 °C. Pro $C_{27}H_{32}N_3O_5Cl$ vypočteno: 63,09 % C, 6,27 % H, 8,17 % N; nalezeno: 63,07 % C, 6,32 % H, 8,22 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,10 až 2,28 (1 H, m), 4,04 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,17 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,35 (2 H, s), 4,56 (1 H, bs), 5,79 (1 H, bs), 6,28 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 6,50 (1 H, bs), 7,04 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,0 Hz), 7,17 až 7,24 (2 H, m), 7,47 až 7,53 (2 H, m), 8,41 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

9) *terc*-Butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro--3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,20 g, 0,4 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a tato směs se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-[[3-(aminomethyl)-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy]acetamid jako hydrochlorid (0,16 g, 88,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 260 až 262 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,18 (1 H, m), 3,84 (2 H, bs), 4,03 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,39 (2 H, s), 6,31 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,21 (1 H, dd, J = 2,4

a 9,0 Hz), 7,36 (1 H, bs), 7,40 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1 H, bs), 7,62 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 8,27 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,51 (3 H, s).

Příklad 186

3-(Aminomethyl)-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid jako hydrochlorid

1) K roztoku *terc*-butyl-[[6-hydroxy-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinyl]methylkarbamátu] (příklad 185(7)) (1,83 g, 4 mmoly) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidá hydrid sodný (0,24 g, 6 mmolů) (60 % v oleji) při 0 °C a směs se míchá 10 minut při 0 °C. K takto získané směsi se přidá N-fenyltrifluormethansulfonimid (2,14 g, 6 mmolů) a výsledná směs se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (2,36 g, 100 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,04 až 2,26 (1 H, m), 4,07 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,21 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,50 (1 H, bs), 6,81 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,17 až 7,26 (2 H, m), 7,50 až 7,57 (3 H, m), 8,54 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) Míchaný roztok *terc*-butyl-[[4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (2,35 g, 4 mmoly), 1,1'-bis(difenylfosfin)ferocenu (0,11 g, 0,2 mmolu), triethylaminu (0,6 ml, 4,4 mmolu) a octanu paladnatého (45 mg, 0,2 mmoly) ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) s methanolem (20 ml) se míchá za zahřívání na 100 °C pod atmosférou oxidu uhelnatého při 0,5 MPa 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak methylester 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-

-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (1,71 g, 85,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 205 až 207 °C. Pro $C_{27}H_{31}N_2O_5Cl$ vypočteno: 64,99 % C, 6,26 % H, 5,61 % N; nalezeno: 64,91 % C, 6,44 % H, 5,34 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,14 až 2,30 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,20 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,55 (1 H, bs), 7,19 až 7,25 (2 H, m), 7,49 až 7,56 (2 H, m), 7,61 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 8,03 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,5 Hz), 8,49 (1 H, d, J = 8,5 Hz).

3) K roztoku methylesteru 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorfenyl)-2--isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (1,50 g, 3 mmoly) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) s methanolem (10 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (6 ml) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s isopropyletherem. Získá se tak 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]--4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylová kyselina (1,41 g, 97,2 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 226 až 227 °C. Pro $C_{26}H_{29}N_2O_5Cl$ vypočteno: 64,39 % C, 6,03 % H, 5,78 % N; nalezeno: 64,50 % C, 6,36 % H, 5,37 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,49 (9 H, s), 2,10 až 2,26 (1 H, m), 4,04 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,14 (2 H, s), 5,65 (1 H, bs), 7,29 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,44 (1 H, s), 7,52 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,83 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,32 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

4) Roztok 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2--dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (1,21 g, 2,5 mmolu), hydrochloridu 1-ethyl--3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (0,96 g, 5 mmolů) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,76 g, 5 mmolů) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrysta-

lovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid (1,02 g, 85,0 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 144 až 146 °C. Pro $C_{26}H_{30}N_3O_4Cl.0,25\ H_2O$ vypočteno: 63,93 % C, 6,29 % H, 8,60 % N; nalezeno: 64,06 % C, 6,06 % H, 8,53 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,45 (9 H, s), 2,14 až 2,26 (1 H, m), 4,06 (2 H, d, J = 6,9 Hz), 4,18 (2 H, d, J = 4,5 Hz), 4,92 (1 H, bs), 5,89 (1 H, bs), 6,22 (1 H, bs), 7,24 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 7,50 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1 H, dd, J = 1,2 a 8,4 Hz), 8,35 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

5) 3-[[(*terc*-Butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid (0,48 g, 1 mmol) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diethyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-6-karboxamid ve formě hydrochloridu (0,41 g, 97,6 %) jako krystaly. Teplota tání: 260 až 261 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,17 (1 H, m), 3,85 (2 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 7,44 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 7,60 (1 H, bs), 7,64 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 8,01 (1 H, d, J = 1,5, 8,4 Hz), 8,19 (1 H, bs), 8,38 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,56 (3 H, bs).

Příklad 187

3-(Aminomethyl)-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-6-karbonitril jako hydrochlorid

1) Roztok 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamidu (příklad 186 (4)) (0,48 g, 1 mmol) a chloridu kyseliny kyanurové (0,55 g, 3 mmoly) v N,N-dimethylformamidu (10 mmolů) se míchá 1 hodinu při 0 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem

hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-(4-chlorfenyl)-6-kyano-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,37 g, 80,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 234 až 235 °C. Pro $C_{26}H_{28}N_3O_3Cl$ vypočteno: 67,02 % C, 6,06 % H, 9,02 % N; nalezeno: 67,10 % C, 6,09 % H, 9,07 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,16 až 2,30 (1 H, m), 4,08 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,44 (1 H, bs), 7,16 až 7,23 (2 H, m), 7,26 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,51 až 7,58 (2 H, m), 7,65 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,6 Hz), 8,55 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[4-(4-chlorfenyl)-6-kyano-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,28 g, 0,6 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diethyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon-6-karbonitril ve formě hydrochloridu (0,23 g, 95,8 %) jako krystaly. Teplota tání: 280 až 281 °C. Pro $C_{21}H_{21}N_3OCl$ vypočteno: 62,69 % C, 5,26 % H, 10,44 % N; nalezeno: 62,34 % C, 5,31 % H, 10,45 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,19 (1 H, m), 3,87 (2 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 7,32 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,43 až 7,49 (2 H, m), 7,64 až 7,68 (2 H, m), 7,97 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 8,47 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,67 (3 H, bs).

Příklad 188

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid jako hydrochlorid

1) Suspenze *terc*-butyl-[[4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (příklad 186 (1)) (2,06 g, 3,5 mmolu), butylesteru kyseliny akrylové (0,76 ml, 5,3 mmolu), hydrogenuhličitanu sodného (0,45 g, 5,3 mmolu), tetrabutylammonium-chloridu (0,11 g, 0,4 mmolu) a octanu paladnatého (0,09 g, 0,4 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se míchá za zahřívání

na 100 °C pod atmosférou argonu 48 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Po promytí extraktu vodou byl extrakt vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak butylester (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)-amino]methyl]-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenové kyseliny (0,48 g, 23,8 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 149 až 150 °C. Pro $C_{32}H_{39}N_2O_5Cl.0,25\ H_2O$ vypočteno: 67,24 % C, 6,97 % H, 4,90 % N; nalezeno: 67,22 % C, 7,01 % H, 4,93 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,00 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,32 až 1,50 (11 H, m), 1,59 až 1,71 (2 H, m), 2,14 až 2,30 (1 H, m), 4,07 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,16 až 4,22 (4 H, m), 4,43 (1 H, bs), 6,40 (1 H, d, J = 16,2 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,20 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1 H, d, J = 16,2 Hz), 7,63 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 8,45 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) K roztoku butylesteru (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenové kyseliny (0,41 g, 0,7 mmolu) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) s methanolem (10 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (2 ml) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)-amino]methyl]-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenová kyselina (0,34 g, 91,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 147 až 149 °C. Pro $C_{28}H_{31}N_2O_5Cl.0,25\ H_2O$ vypočteno: 65,24 % C, 6,16 % H, 5,43 % N; nalezeno: 65,18 % C, 6,15 % H, 5,31 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,48 (9 H, s), 2,08 až 2,28 (1 H, m), 4,05 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,14 (2 H, s), 5,46 (1 H, bs), 6,32 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 6,82 (1 H, s), 7,26 až 7,31 (2 H, m), 7,42 až 7,56 (4 H, m), 8,28 (1 H, d, J = 7,8 Hz).

3) Roztok (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1--oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenové kyseliny (0,20 g, 0,4 mmolu), hydro-

chloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (0,15 g, 0,8 mmolu) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,12 g, 0,8 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid (0,18 g, 90,0 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 152 až 154 °C. Pro $C_{28}H_{32}N_3O_4Cl.0,25\ H_2O$ vypočteno: 65,36 % C, 6,37 % H, 8,17 % N; nalezeno: 65,30 % C, 6,27 % H, 7,99 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,45 (9 H, s), 2,12 až 2,28 (1 H, m), 4,05 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,18 (2 H, d, J = 4,6 Hz), 4,95 (1 H, bs), 5,72 (1 H, bs), 5,85 (1 H, bs), 6,37 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 6,91 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 7,24 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 až 7,54 (4 H, m), 8,28 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

4) Roztok (E)-3-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamidu (0,15 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-2-propenamid jako hydrochlorid (0,12 g, 92,3 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 261 až 263 °C. Pro $C_{23}H_{25}N_3O_2Cl_2.0,75\ H_2O$ vypočteno: 60,07 % C, 5,81 % H, 9,14 % N; nalezeno: 59,78 % C, 6,14 % H, 8,75 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,91 až 2,21 (1 H, m), 3,85 (2 H, s), 4,06 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 6,58 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,02 (1 H, s), 7,19 (1 H, bs), 7,34 až 7,47 (3 H, m), 7,62 až 7,67 (3 H, m), 7,79 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,35 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,60 (3 H, bs).

Příklad 189

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1(2H)-isochinolinon jako dihydrochlorid

1) K suspenzi 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamidu (0,44 g, 1 mmol) v toluenu (20 ml) se přidá Lawessonovo činidlo (0,24 g, 0,6 mmolu) a tato směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla vyčištěna chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[(6-(aminothiokarbonyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,18 g, 39,1 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 189 až 190 °C. Pro $C_{24}H_{35}N_3O_4S$ vypočteno: 62,44 % C, 7,64 % H, 9,10 % N; nalezeno: 62,38 % C, 7,51 % H, 8,89 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,50 až 1,64 (11 H, m), 1,80 až 1,93 (2 H, m), 2,04 až 2,18 (1 H, m), 3,83 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 3,96 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,48 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 5,37 (1 H, bs), 7,67 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,83 až 7,90 (2 H, m), 8,05 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,31 (1 H, bs).

2) Suspenze *terc*-butyl-[[(6-(aminothiokarbonyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,46 g, 1 mmol), bromacetonu (0,20 g, 1,5 mmolu) a octanu sodného (0,12 g, 1,5 mmolu) v ethanolu (10 ml) byla zahřívána 12 hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,36 g, 73,5 %) jako amorfní látka. Pro $C_{27}H_{37}N_3O_4S$ vypočteno: 64,90 % C, 7,46 % H, 8,41 % N; nalezeno: 64,63 % C, 7,58 % H, 8,26 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,07 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,56 až 1,75 (2 H, m), 1,84 až 1,98 (2 H, m), 2,12 až 2,26 (1 H, m), 2,55 (3 H, d, J = 0,8 Hz), 3,92 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,00

(2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,54 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,78 (1 H, bs), 6,98 (1 H, q, J = 0,8 Hz), 8,08 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,22 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

3) *terc*-Butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinyl]methylkarbamát] (0,30 g, 0,6 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1(2H)-isochinolinon jako dihydrochlorid (0,27 g, 96,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 201 až 202 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,56 až 1,74 (2 H, m), 1,82 až 2,12 (3 H, m), 2,48 (3 H, d, J = 0,6 Hz), 3,98 až 4,02 (4 H, m), 4,21 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 7,51 (1 H, q, J = 0,6 Hz), 8,13 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,25 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,37 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,76 (3 H, bs).

Příklad 190

Ethylester 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]--1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[[(6-(aminothiokarbonyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (příklad 189 (1)) (1,38 g, 3 mmol) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (10 ml) a získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se suspenduje v tetrahydrofuranu (20 ml). K takto získané směsi se přidá triethylamin (0,84 ml, 6 mmolů) a 9-fluorenylmethylester kyseliny chlormravenčí (1,16 g, 4,5 mmolu) a tato směs se míchá 1 hodinu při 0 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak 9H-fluoren-9-yl-methyl-[[6-(aminokarbothioyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (1,52 g,

86,9 %) jako amorfní látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 až 1,00 (9 H, m), 1,47 až 1,59 (2 H, m), 1,74 až 1,83 (2 H, m), 2,07 až 2,18 (1 H, m), 3,77 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 3,98 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,25 (1 H, t, J = 6,6 Hz), 4,51 až 4,53 (4 H, m), 5,79 (1 H, bs), 7,26 až 7,41 (4 H, m), 7,63 až 7,66 (3 H, m), 7,75 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,86 (1 H, bs), 7,93 (1 H, s), 8,00 (1 H, bs), 8,12 (1 H, d, J = 8,1 Hz).

2) Roztok 9H-fluoren-9-yl-methyl-[[6-(aminokarbothioyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,29 g, 0,5 mmolu) a ethylesteru brompyrohroznové kyseliny (0,19 g, 1 mmol) v ethanolu (10 ml) byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak ethylester 2-[4-butoxy-3--[[[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)karbonyl]amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny (0,30 g, 90,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 203 až 203,5 °C. Pro $C_{39}H_{41}N_3O_6S$ vypočteno: 68,90 % C, 6,08 % H, 6,18 % N; nalezeno: 68,64 % C, 6,10 % H, 6,06 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,56 až 1,75 (2 H, m), 1,81 až 1,98 (2 H, m), 2,06 až 2,24 (1 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,05 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,22 (1 H, t, J = 6,6 Hz), 4,47 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,49 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,59 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 5,23 (1 H, bs), 7,29 až 7,43 (4 H, m), 7,59 (2 H, d, J = 7,3 Hz), 8,14 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,24 až 8,26 (2 H, m), 8,47 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

3) K roztoku ethylesteru 2-[4-butoxy-3-[[[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)karbonyl]amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny (1,70 g, 2,5 mmolu) ve směsi N,N-dimethylformamidu (25 ml) s tetrahydrofuranem (25 ml) se přidá pyrrolidin (2 ml) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml) a k tomuto roztoku byl přidán di-*terc*-butyl-dikarbonát (0,89 ml, 4 mmoly). Získaná směs se míchá 1 hodinu

za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 2-[4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny (1,21 g, 87,1 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 172 až 172,5 °C. Pro $C_{29}H_{39}N_3O_6S$ vypočteno: 62,45 % C, 7,05 % H, 7,53 % N; nalezeno: 62,50 % C, 7,04 % H, 7,53 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,62 až 1,78 (2 H, m), 1,85 až 1,99 (2 H, m), 2,12 až 2,26 (1 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,01 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,47 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,54 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,77 (1 H, bs), 8,16 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,25 (1 H, s), 8,28 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,49 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

4) Ethylester 2-[4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny (0,17 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak ethylester 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny jako hydrochlorid (0,13 g, 92,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 224 až 226 °C. Pro $C_{24}H_{32}N_3O_4ClS.H_2O$ vypočteno: 56,29 % C, 6,69 % H, 8,21 % N; nalezeno: 56,00 % C, 6,43 % H, 7,99 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,36 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,57 až 1,76 (2 H, m), 1,83 až 2,16 (3 H, m), 3,98 až 4,06 (4 H, m), 4,22 (2 H, d, J = 4,6 Hz), 4,37 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 8,20 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 8,31 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 8,42 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,66 (3 H, bs), 8,73 (1 H, s).

Příklad 191

2-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylová kyselina jako hydrochlorid

1) K roztoku ethylesteru 2-[4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny (1,12 g, 2 mmoly) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) s ethanolem (5 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (4 ml) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-[4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)-amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylová kyselina (0,97 g, 92,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 195 až 196 °C. Pro $C_{27}H_{35}N_3O_6S$ vypočteno: 61,23 % C, 6,66 % H, 7,93 % N; nalezeno: 61,10 % C, 6,71 % H, 7,65 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,08 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,48 (9 H, s), 1,57 až 1,76 (2 H, m), 1,85 až 1,99 (2 H, m), 2,13 až 2,26 (1 H, m), 3,93 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,02 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,56 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,92 (1 H, bs), 8,11 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,36 (1 H, s), 8,49 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) 2-[4-Butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylová kyselina (0,16 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylová kyselina jako hydrochlorid (0,13 g, 92,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 244 až 246 °C. Pro $C_{22}H_{28}N_3O_4ClS$. .0,5 H_2O vypočteno: 55,63 % C, 6,15 % H, 8,85 % N; nalezeno: 55,45 % C, 6,49 % H, 8,51 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3 H, t, J =

7,2 Hz), 1,60 až 1,72 (2 H, m), 1,84 až 1,93 (2 H, m), 2,00 až 2,10 (1 H, m), 3,99 až 4,02 (4 H, m), 4,22 (2 H, s), 8,21 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,4 Hz), 8,30 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 8,42 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,63 (3 H, bs), 8,66 (1 H, s).

Příklad 192

2-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol--4-karboxamid jako hydrochlorid

1) Roztok 2-[4-butoxy-3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny (0,79 g, 1,5 mmolu), hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (0,58 g, 3 mmolu) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,46 g, 3 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[[6--[4-(aminokarbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,74 g, 93,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 195 až 196 °C. Pro $C_{27}H_{36}N_4O_4S.0,5\ H_2O$ vypočteno: 60,31 % C, 6,94 % H, 10,42 % N; nalezeno: 60,62 % C, 7,08 % H, 10,19 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,8 Hz), 1,07 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,48 (9 H, s), 1,57 až 1,98 (4 H, m), 2,11 až 2,28 (1 H, m), 3,92 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,02 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,55 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,91 (1 H, bs), 5,89 (1 H, bs), 7,29 (1 H, bs), 8,04 až 8,09 (1 H, m), 8,24 až 8,25 (1 H, m), 8,46 až 8,51 (2 H, m).

2) *terc*-Butyl-[[6-[4-(aminokarbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,32 g, 0,6 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-

-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxamid jako hydrochlorid (0,26 g, 92,6 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 274 až 276 °C. Pro $C_{22}H_{29}N_4O_3ClS.0,5\ H_2O$ vypočteno: 55,74 % C, 6,38 % H, 11,82 % N; nalezeno: 56,13 % C, 6,33 % H, 11,86 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,56 až 1,75 (2 H, m), 1,84 až 2,18 (3 H, m), 3,99 až 4,05 (4 H, m), 4,22 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,30 (1 H, dd, J = 1,6 a 9,2 Hz), 8,41 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 8,46 (1 H, s), 8,71 (3 H, bs).

Příklad 193

2-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol--4-karbonitril jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl[6-[4-(aminokarbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,32 g, 0,6 mmolu) a chloridu kyseliny kyanurové (0,33 g, 1,8 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 mmolů) se míchá 1 hodinu při 0 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-butoxy-6-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1--oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,28 g, 93,3 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 160 až 161 °C. Pro $C_{27}H_{34}N_4O_4S$ vypočteno: 63,51 % C, 6,71 % H, 10,97 % N; nalezeno: 63,47 % C, 6,69 % H, 10,99 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,08 (3 H, t, J = 7,5 Hz), 1,48 (9 H, s), 1,60 až 1,72 (2 H, m), 1,87 až 1,97 (2 H, m), 2,12 až 2,24 (1 H, m), 3,92 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,01 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 4,55 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,86 (1 H, bs), 8,01 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,2 Hz), 8,08 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,49 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[4-butoxy-6-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinyl]methylkarbamát] (0,20 g, 0,4 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti.

Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karbonitril jako hydrochlorid (0,17 g, 94,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 167 až 169 °C. Pro $C_{22}H_{27}N_4O_2ClS.H_2O$ vypočteno: 56,82 % C, 6,29 % H, 12,05 % N; nalezeno: 56,92 % C, 6,29 % H, 11,95 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,56 až 1,74 (2 H, m), 1,82 až 2,18 (3 H, m), 3,98 až 4,05 (4 H, m), 4,22 (2 H, s), 8,20 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,30 (1 H, s), 8,42 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,70 (3 H, bs), 9,06 (1 H, s).

Příklad 194

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

1) K suspenzi 3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-fenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamidu (4,05 g, 9 mmolu) v toluenu (50 ml) se přidá Lawessonovo činidlo (2,19 g, 5,4 mmolu) a získaná směs se zahřívá pod zpětným chladičem 1 hodinu. Reakční směs byla vyčištěna chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[(6-(aminothiokarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro--3-isochinolinyl)methylkarbamát] (3,64 g, 86,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 228 až 229 °C. Pro $C_{26}H_{31}N_3O_3S$ vypočteno: 67,07 % C, 6,71 % H, 9,02 % N; nalezeno: 66,88 % C, 6,66 % H, 8,85 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,12 až 2,29 (1 H, m), 4,07 (2 H, d, J = 6,9 Hz), 4,20 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 4,79 (1 H, bs), 7,23 až 7,27 (2 H, m), 7,33 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,37 (1 H, bs), 7,46 až 7,56 (3 H, m), 7,74 (1 H, bs), 7,76 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,6 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[(6-(aminothiokarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (3,26 g, 7 mmolů) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (20 ml) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se suspenduje v tetrahydrofuranu (20 ml). K takto získané směsi se přidá triethylamin (2,0 ml, 14 mmolů) a

9-fluorenylmethylester kyseliny chlormravenčí (2,72 g, 10,5 mmolu) a směs se míchá 1 hodinu za zahřívání na 0 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak 9H-fluoren-9-ylmethyl-[[6-(aminokarbothioyl)--2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (3,21 g, 78,1 %) jako amorfní látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,07 až 2,24 (1 H, m), 4,08 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 (1 H, t, J = 6,8 Hz), 4,25 (2 H, d, J = 2,6 Hz), 4,41 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 5,35 (1 H, bs), 7,21 až 7,60 (13H, m), 7,72 až 7,76 (3 H, m), 8,26 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

3) Suspenze 9H-fluoren-9-ylmethyl-[[6-(aminokarbothioyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl--1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,47 g, 0,8 mmolu) a bromacetonu (0,22 g, 1,6 mmolu) v ethanolu (10 ml) byla zahřívána pod zpětným chladičem 1 hodinu. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak 9H-fluoren-9-ylmethyl-[[2-isobutyl-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-oxo--4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,41 g, 82,0 %) jako amorfní látka. Pro $C_{39}H_{35}N_3O_3S.0{,}25\ H_2O$ vypočteno: 74,32 % C, 5,68 % H, 6,67 % N; nalezeno: 74,36 % C, 5,44 % H, 6,62 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,8 Hz), 2,12 až 2,29 (1 H, m), 2,44 (3 H, d, J = 0,8 Hz), 4,06 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,19 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,27 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 4,44 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,86 (1 H, bs), 6,86 (1 H, q, J = 0,8 Hz), 7,26 až 7,44 (7 H, m), 7,52 až 7,57 (5 H, m), 7,75 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 8,02 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,50 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

4) K roztoku 9H-fluoren-9-ylmethyl-[[2-isobutyl-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-oxo--4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,38 g, 0,6 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidá pyrrolidin (0,5 ml) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak 3-(aminome-

thyl)-2-isobutyl-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (0,13 g, 54,2 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 162 až 163 °C. Pro $C_{24}H_{24}N_3OS.0,25\ H_2O$ vypočteno: 70,64 % C, 6,30 % H, 10,30 % N; nalezeno: 70,96 % C, 6,38 % H, 10,16 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,35 (2 H, bs), 2,13 až 2,35 (1 H, m), 2,45 (3 H, d, J = 1,2 Hz), 3,69 (2 H, s), 4,23 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 6,85 (1 H, q, J = 1,2 Hz), 7,30 až 7,35 (2 H, m), 7,43 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,48 až 7,59 (3 H, m), 8,03 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 8,52 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

Příklad 195

Ethylester 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]--1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny jako hydrochlorid

1) Roztok 9H-fluoren-9-ylmethyl-[[6-(aminokarbothioyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2--dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (příklad 194(2)) (2,35 g, 4 mmolu) a ethylesteru brompyrohroznové kyseliny (1,56 g, 8 mmolu) v ethanolu (20 ml) byl zahříván pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 2-[3-[[[(9H-fluoren--9-ylmethoxy)karbonyl]amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny (1,92 g, 70,3 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 151 až 152 °C. Pro $C_{41}H_{37}N_3O_5S$ vypočteno: 72,01 % C, 5,45 % H, 6,14 % N; nalezeno: 71,79 % C, 5,59 % H, 6,02 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,41 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,16 až 2,27 (1 H, m), 4,07 (2 H, d, J = 5,7 Hz), 4,19 (1 H, t, J = 6,6 Hz), 4,28 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,38 až 4,45 (4 H, m), 4,86 (1 H, bs), 7,28 až 7,45 (7 H, m), 7,75 (2 H, d, J = 7,1 Hz), 8,11 (1 H, s), 8,13 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,53 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) K roztoku ethylesteru 2-[3-[[[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)karbonyl]amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny (1,84 g, 2,7 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidá pyrrolidin (1 ml) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml). K tomuto roztoku se přidá di-*terc*-butyl-dikarbonát (0,9 ml, 4 mmolu). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 2-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny (1,41 g, 93,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 170,5 až 171 °C. Pro $C_{29}H_{39}N_3O_6S$ vypočteno: 62,45 % C, 7,05 % H, 7,53 % N; nalezeno: 62,50 % C, 7,04 % H, 7,53 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,41 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,11 až 2,38 (1 H, m), 4,19 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,42 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,60 (1 H, bs), 7,28 až 7,33 (2 H, m), 7,45 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,51 až 7,61 (3 H, m), 8,11 (1 H, s), 8,13 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,52 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

3) Ethylester 2-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny (0,17 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak ethylester 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny jako hydrochlorid (0,13 g, 92,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 265 až 267 °C. Pro $C_{26}H_{28}N_3O_3ClS.0,5\ H_2O$ vypočteno: 61,59 % C, 5,76 % H, 8,29 % N; nalezeno: 61,75 % C, 5,77 % H, 8,40 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,30 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,91 (2 H, s), 4,11 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,30 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,46 až 7,50 (3 H, m), 7,60 až

7,72 (3 H, m), 8,15 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 8,48 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,59 (1 H, s), 8,40 (3 H, bs).

Příklad 196

2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4--karboxylová kyselina jako hydrochlorid

1) K roztoku ethylesteru 2-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo--4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny (1,12 g, 2 mmoly) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) s ethanolem (10 ml) se přidá 1N hydroxid sodný (4 ml) a získaná směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol--4-karboxylová kyselina (1,02 g, 96,2 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 213 až 214 °C. Pro $C_{29}H_{31}N_3O_5S$ vypočteno: 65,27 % C, 5,86 % H, 7,87 % N; nalezeno: 65,01 % C, 5,65 % H, 7,65 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,45 (9 H, s), 2,18 až 2,34 (1 H, m), 4,10 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,88 (1 H, bs), 6,40 (1 H, bs), 7,33 až 7,41 (3 H, m), 7,47 až 7,58 (3 H, m), 8,03 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,21 (1 H, s), 8,49 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) 2-[3-[[(*terc*-Butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6--isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylová kyselina (0,16 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl--1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylová kyselina jako hydrochlorid (0,13 g, 92,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 281 až 283 °C. Pro $C_{24}H_{24}N_3O_3ClS$.

H_2O vypočteno: 59,07 % C, 5,37 % H, 8,61 % N; nalezeno: 59,32 % C, 5,42 % H, 8,57 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,01 až 2,21 (1 H, m), 3,90 (2 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,45 až 7,51 (3 H, m), 7,56 až 7,64 (3 H, m), 8,41 (1 H, dd, J = 1,7 a 8,4 Hz), 8,48 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (1 H, s), 8,57 (3 H, bs).

Příklad 197

2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4--karboxamid jako hydrochlorid

1) Roztok 2-[3-[[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny (0,80 g, 1,5 mmolu), 1-ethyl-3--(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu jako hydrochloridu (0,58 g, 3 mmoly) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,46 g, 3 mmoly) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*--butyl-[6-[4-(aminokarbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3--isochinolinyl]methylkarbamát] (0,75 g, 93,8 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 248 až 249 °C. Pro $C_{29}H_{32}N_4O_4S.0{,}25\ H_2O$ vypočteno: 64,84 % C, 6,10 % H, 10,43 % N; nalezeno: 64,98 % C, 6,21 % H, 10,23 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6 H, d, J = 6,8 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,19 až 2,34 (1 H, m), 4,10 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,24 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,65 (1 H, bs), 5,84 (1 H, bs), 7,29 až 7,34 (2 H, m), 7,44 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,51 až 7,61 (3 H, m), 8,00 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,11 (1 H, s), 8,52 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[6-[4-(aminokarbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,32 g, 0,6 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty

místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6--isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karboxamid jako hydrochlorid (0,27 g, 96,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 235 až 237 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,8 Hz), 2,05 až 2,21 (1 H, m), 3,92 (2 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,39 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,45 až 7,50 (2 H, m), 7,60 až 7,66 (3 H, m), 7,70 (1 H, bs), 7,79 (1 H, bs), 8,28 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,30 (1 H, s), 8,47 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,58 (3 H, bs).

Příklad 198

2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4--karbonitril jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[[6-[4-(aminokarbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl--1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,32 g, 0,6 mmolu) a chloridu kyseliny kyanurové (0,33 g, 1,8 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 mmolů) se míchá 1 hodinu při 0 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,28 g, 90,3 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 209 až 211 °C. Pro $C_{29}H_{30}N_4O_3S$ vypočteno: 67,68 % C, 5,88 % H, 10,89 % N; nalezeno: 67,72 % C, 5,92 % H, 10,62 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6 H, d, J = 6,8 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,19 až 2,38 (1 H, m), 4,10 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,24 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,58 (1 H, bs), 7,28 až 7,32 (2 H, m), 7,49 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,52 až 7,63 (3 H, m), 7,95 (1 H, s), 7,96 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 8,54 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[6-(4-kyano-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,21 g, 0,4 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty míst-

nosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6--isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-karbonitril jako hydrochlorid (0,17 g, 94,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 274 až 276 °C. Pro $C_{24}H_{23}N_4OClS.0,5\ H_2O$ vypočteno: 62,67 % C, 5,26 % H, 12,18 % N; nalezeno: 62,57 % C, 5,06 % H, 12,08 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,01 až 2,21 (1 H, m), 3,89 (2 H, m), 4,11 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,45 až 7,51 (3 H, m), 7,61 až 7,64 (3 H, m), 8,14 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,48 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,62 (3 H, bs), 8,95 (1 H, s).

Příklad 199

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1H-pyrrol-1-yl)-1(2H)-isochinolinon jako dihydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[(6-amino-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamátu] (0,41 g, 1 mmolu) a 2,5-dimethoxytetrahydrofuranu (0,19 ml, 1,5 mmolu) v kyselině octové (10 ml) se míchá 2 hodiny při 80 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl--[[4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(1H-pyrrol-1-yl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,31 g, 67,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 164 až 166 °C. Pro $C_{27}H_{37}N_3O_4$ vypočteno: 69,35 % C, 7,98 % H, 8,99 % N; nalezeno: 69,29 % C, 8,28 % H, 8,87 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,51 až 1,69 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 2,04 až 2,25 (1 H, m), 3,89 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 3,99 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,53 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,80 (1 H, bs), 6,41 až 6,43 (2 H, m), 7,21 až 7,23 (2 H, m), 7,50 až 7,56 (1 H, m), 7,62 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,43 až 8,48 (1 H, m).

2) *terc*-Butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(1H-pyrrol-1-yl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,23 g, 0,5 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a získané krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diethyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1H-pyrrol-1-yl)-1(2H)-isochinolinon jako dihydrochlorid (0,19 g, 95,0 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 156 až 157 °C. Pro $C_{22}H_{30}N_3O_2Cl.0,5\ H_2O$ vypočteno: 63,99 % C, 7,57 % H, 10,18 % N; nalezeno: 64,23 % C, 7,86 % H, 10,25 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,55 až 1,66 (2 H, m), 1,81 až 2,13 (3 H, m), 3,96 až 4,03 (4 H, m), 4,19 (2 H, bs), 6,39 (2 H, t, J = 2,2 Hz), 7,55 (2 H, t, J = 2,2 Hz), 7,70 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,89 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,8 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,72 (3 H, bs).

Příklad 200

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1H-tetrazol-1-yl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) K roztoku *terc*-butyl-[(6-amino-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,41 g, 1 mmol) v kyselině octové (5 ml) se přidá trimethylester orthomravenčí kyseliny (0,33 ml, 3 mmoly) a tato směs se míchá za teploty místnosti 30 minut. K takto získané směsi se přidá azid sodný (0,10 g, 1,5 mmolu) a směs se míchá 2 hodiny při 80 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(1H-tetrazol-1-yl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,31 g, 66,0 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 199 až 200 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (9 H, s), 1,54 až 1,69 (2 H, m), 1,83 až 1,97 (2 H, m), 2,12 až 2,26 (1 H, m), 3,91 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,03 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,56 (2

H, d, J = 5,4 Hz), 4,80 (1 H, bs), 7,78 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,8 Hz), 8,09 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,62 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 9,15 (1 H, s).

2) *terc*-Butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(1H-tetrazol-1-yl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,24 g, 0,5 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a získané krystaly se překrystalují ze směsi methanolu s diethyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1H-tetrazol-1-yl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,19 g, 95,0 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 177 až 179 °C. Pro $C_{19}H_{27}N_6O_2Cl.0,5\ H_2O$ vypočteno: 54,87 % C, 6,79 % H, 20,21 % N; nalezeno: 55,08 % C, 7,19 % H, 20,00 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 až 1,67 (2 H, m), 1,82 až 2,10 (3 H, m), 3,98 až 4,04 (4 H, m), 4,23 (2 H, bs), 8,17 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,23 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,52 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,73 (3 H, bs), 10,38 (1 H, s).

Příklad 201

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) K roztoku *terc*-butyl-[(6-amino-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,41 g, 1 mmol) v methanolu (10 ml) se přidá N'-(2,2-dichlorethyliden)-4-methylbenzensulfonhydrazid (0,28 g, 1 mmol) a tato směs se míchá 1 hodinu při 0 °C a 12 hodin za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,21 g, 45,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 190 až 191 °C. Pro $C_{25}H_{35}N_5O_4$ vypočteno: 63,97 % C, 7,51 % H, 14,91 % N; nalezeno: 64,95 % C, 7,69 % H, 14,63 % N.

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,48 (9 H, s), 1,54 až 1,69 (2 H, m), 1,83 až 1,97 (2 H, m), 2,04 až 2,24 (1 H, m), 3,92 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,02 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,55 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,82 (1 H, bs), 7,81 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,8 Hz), 7,91 (1 H, d, J = 1,3 Hz), 8,12 (1 H, d, J = 1,3 Hz), 8,13 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,56 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,14 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4--butoxy-2-isobutyl-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1(2H)-isochinolinon ve formě hydrochloridu (81 mg, 62,3 %) jako amorfní látka. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 až 1,68 (2 H, m), 1,82 až 2,12 (3 H, m), 3,89 až 4,03 (4 H, m), 4,22 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 8,09 (1 H, d, J = 1,3 Hz), 8,18 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,6 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,48 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,75 (3 H, bs), 9,11 (1 H, d, J = 1,3 Hz).

Příklad 202

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1(2H)--isochinolinon jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[(4-butoxy-6-kyano-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamátu] (0,85 g, 2 mmoly), uhličitanu sodného (0,85 g, 8 mmolů) a hydrochloridu hydroxylaminu (0,42 g, 6 mmolů) v ethanolu (20 ml) byl vařen pod zpětným chladičem za míchání po dobu 12 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-[amino(hydroxyimino)-methyl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,81 g, 88,0 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 209 až 210 °C. Pro $C_{24}H_{36}N_4O_5$ vypočteno:

62,59 % C, 7,88 % H, 12,16 % N; nalezeno: 62,49 % C, 7,93 % H, 11,98 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 až 1,66 (11 H, m), 1,78 až 1,91 (2 H, m), 2,09 až 2,24 (1 H, m), 3,68 až 3,84 (2 H, m), 3,98 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,51 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 5,02 (2 H, s), 5,16 (1 H, bs), 5,37 (1 H, bs), 7,62 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,82 (1 H, s), 8,25 (1 H, d, J = 8,3 Hz).

2) K roztoku *terc*-butyl-[[6-[amino(hydroxyimino)methyl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2--dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,78 g, 1,7 mmolu) v ethylacetátu (10 ml) a v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá 1,1'-karbonyldiimidazol (0,83 g, 5,1 mmolu) a směs se míchá 2 hodiny při 80 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo--6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,54 g, 65,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 223 až 224 °C. Pro $C_{25}H_{34}N_4O_6.0{,}25\ H_2O$ vypočteno: 61,15 % C, 7,08 % H, 11,41 % N; nalezeno: 61,00 % C, 7,11 % H, 11,13 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,86 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 0,98 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,42 (9 H, s), 1,43 až 1,61 (2 H, m), 1,76 až 1,90 (2 H, m), 2,04 až 2,15 (1 H, m), 3,86 až 3,92 (4 H, m), 4,39 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 7,36 (1 H, bs), 7,94 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 8,15 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

3) *terc*-Butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)--1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,44 g, 0,9 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (10 ml) a tato směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a získané krystaly se překrystalují ze směsi methanolu s diethyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4--butoxy-2-isobutyl-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,36 g, 94,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 256 až 258 °C. Pro $C_{20}H_{27}N_4O_4Cl.0{,}25\ H_2O$ vypočteno: 56,20 % C, 6,49 % H, 13,11 % N; nalezeno: 56,23 % C, 6,65 % H, 12,98 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 až 1,64 (2 H, m), 1,83 až 2,16 (3 H, m), 3,95 až 4,02 (4

H, m), 4,21 (2 H, s), 8,03 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,21 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,43 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,68 (3 H, bs).

Příklad 203

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[[6-[amino(hydroxyimino)methyl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,46 g, 1 mmol), anhydridu kyseliny octové (0,14 ml, 1,5 mmolu) a katalytického množství kyseliny octové v tetrahydrofuranu (10 ml) byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 10 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinyl]methylkarbamát] (0,22 g, 45,8 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 151,5 až 152 °C. Pro $C_{26}H_{36}N_4O_6$ vypočteno: 64,44 % C, 7,49 % H, 11,56 % N; nalezeno: 64,12 % C, 7,74 % H, 11,54 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,56 až 1,68 (2 H, m), 1,86 až 1,95 (2 H, m), 2,15 až 2,24 (1 H, m), 2,70 (3 H, s), 3,92 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,02 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 4,54 (2 H, d, J = 5,7 Hz), 4,78 (1 H, bs), 8,15 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,7 Hz), 8,42 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,51 (1 H, d, J = 8,7 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro--3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,15 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a tato směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a získané krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diethyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,11 g, 91,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 230 až 232 °C. Pro $C_{21}H_{29}N_4O_3Cl$.

.0,25 H_2O vypočteno: 59,29 % C, 6,99 % H, 13,17 % N; nalezeno: 59,50 % C, 7,02 % H, 12,95 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,03 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,52 až 1,67 (2 H, m), 1,70 až 1,99 (2 H, m), 2,02 až 2,12 (1 H, m), 2,73 (3 H, s), 3,95 až 4,02 (4 H, m), 4,22 (2 H, s), 8,18 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,39 (1 H, s), 8,45 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,67 (3 H, bs).

Příklad 204

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1H-tetrazol-5-yl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[(4-butoxy-6-kyano-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamátu] (0,85 g, 2 mmoly), triethylaminu jako hydrochloridu (0,34 g, 2,5 mmolu) a azidu sodného (0,16 g, 2,5 mmolu) v toluenu (20 ml) se míchá 24 hodin při 90 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-1--oxo-6-(1H-tetrazol-5-yl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,50 g, 53,2 %) jako krystaly. Teplota tání: 152 až 153 °C. Pro $C_{24}H_{34}N_6O_4$.0,25 H_2O vypočteno: 60,68 % C, 7,32 % H, 17,69 % N; nalezeno: 60,98 % C, 7,20 % H, 17,29 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 až 1,02 (9 H, m), 1,48 až 1,61 (11 H, m), 1,81 až 1,92 (2 H, m), 2,14 až 2,27 (1 H, m), 3,91 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,08 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,57 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,79 (1 H, bs), 5,39 (1 H, bs), 8,12 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,5 Hz), 8,40 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 1,5 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(1H-tetrazol-5-yl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,47 g, 1 mmol) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakce se zahustí za sníženého tlaku a získané krystaly se překrystalují ze směsi methanolu s diethyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1H-

-tetrazol-5-yl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,38 g, 92,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 252 až 254 °C. Pro $C_{19}H_{27}N_6O_2Cl.0,25\ H_2O$ vypočteno: 55,47 % C, 6,74 % H, 20,43 % N; nalezeno: 55,63 % C, 6,67 % H, 20,21 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,50 až 1,69 (2 H, m), 1,85 až 2,10 (3 H, m), 3,98 až 4,02 (4 H, m), 4,22 (2 H, s), 8,30 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 8,48 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,51 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 8,63 (3 H, bs).

Příklad 205

2-(Aminomethyl)-4-isobutyl-5-fenyl[1,7]naftyridin-8(7H)-on jako dihydrochlorid

1) K suspenzi 3-benzoylpyridin-2-karboxylové kyseliny (2,27 g, 10 mmolů) v toluenu (20 ml) se přidá thionylchlorid (0,88 ml, 12 mmolů) a získaná směs se míchá 2 hodiny při 100 °C. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml). Získaný roztok se přikape do (isobutylamino)acetonitrilu (1,68 g, 15 mmolů) v N,N-dimethylacetamidu (20 ml) a tato směs se míchá 12 hodin při 70 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. K roztoku zbytku a anhydridu kyseliny octové (1,1 ml, 12 mmolů) v acetonitrilu (30 ml) se přidá 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (6,0 ml, 40 mmolů) při 0 °C a získaná směs se míchá za teploty místnosti 15 hodin. K reakční směsi se přidá voda a výsledná směs se míchá za teploty místnosti 30 minut. Vyloučené krystaly byly isolovány odfiltrováním. Získané krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak 7-isobutyl-8-oxo-5-fenyl-7,8-dihydro[1,7]naftyridin-6-karbonitril (2,65 g, 87,5 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 221 až 122 °C. Pro $C_{19}H_{17}N_3O$ vypočteno: 75,23 % C, 5,65 % H, 13,85 % N; nalezeno: 75,20 % C, 5,72 % H, 13,85 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,06 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 2,30 až 2,51 (1 H, m), 4,24 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,37 až 7,46 (2 H, m), 7,52 až 7,61 (4 H, m), 7,72 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,3 Hz), 9,01 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz).

2) Suspenze 7-isobutyl-8-oxo-5-fenyl-7,8-dihydro[1,7]naftyridin-6-karbonitrilu (2,43 g, 8 mmolů), Raneyova kobaltu (2,4 ml) a 25% vodného amoniaku (3,2 ml) v tetrahydrofuranu (100 ml) se míchá 3 hodiny pod atmosférou vodíku při 0,5 MPa a 60 °C. Raneyův kobalt se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (30 ml) a k tomuto získanému roztoku se přidá di-*terc*-butyl-dikarbonát (2,3 ml, 10 mmolů). Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[(7-isobutyl-8-oxo-5-fenyl-7,8-dihydro[1,7]naftyridin-6-yl)methylkarbamát] (0,21 g, 6,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 176 až 177 °C. Pro $C_{24}H_{29}N_3O_3$ vypočteno: 70,74 % C, 7,17 % H, 10,31 % N; nalezeno: 70,59 % C, 7,18 % H, 10,26 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,23 až 2,32 (1 H, m), 4,14 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,93 (1 H, bs), 7,26 až 7,33 (4 H, m), 7,45 až 7,57 (3 H, m), 8,76 až 8,77 (1 H, m).

3) *terc*-Butyl-[(7-isobutyl-8-oxo-5-fenyl-7,8-dihydro[1,7]naftyridin-6-yl)methylkarbamát] (0,16 g, 0,4 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml) a získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a získané krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s ethylacetátem. Získá se tak 2-(aminomethyl)-4-isobutyl-5-fenyl[1,7]naftyridin-8(7H)-on jako dihydrochlorid (0,12 g, 80,0 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 293 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,06 až 2,19 (1 H, m), 3,91 (2 H, d, J = 3,9 Hz), 4,14 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,41 až 7,44 (3 H, m), 7,50 až 7,62 (3 H, m), 7,71 až 7,76 (1 H, m), 8,79 (3 H, bs), 8,88 až 8,90 (1 H, m).

Příklad 206

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-fenyl-1(2H)--isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ke směsi *terc*-butyl-[(6-kyano-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamátu] (0,86 g, 2,0 mmolu), hydrochloridu hydroxylaminu (0,21 g, 3,0 mmolu) a ethanolu (20 ml) se přidá *terc*-butoxid draselný (0,34 g, 3,0 mmolu) za teploty místnosti a získaná směs se míchá při 75 až 80 °C 3 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody (100 ml) a směs se vytřepe ethylacetátem (50 ml). Organická vrstva byla promyta nasyceným roztokem chloridu sodného (20 ml) a vysušena nad bezvodým síranem hořečnatým (6 g). Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 (objemové díly)). Získá se tak *terc*-butyl-[{6-[amino(hydroxyimino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-3-yl}methylkarbamát] (0,57 g, 62 %) jako bezbarvý prášek. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,38 (9 H, s), 2,05 až 2,20 (1 H, m), 3,85 až 4,00 (4 H, s), 5,84 (2 H, bs), 7,29 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,31 (1 H, br), 7,35 až 7,55 (5 H, m), 7,55 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 9,83 (1 H, s).

2) *terc*-Butyl-[{6-[amino(hydroxyimino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-3-yl}methylkarbamát] (0,25 g, 0,54 mmolu) se rozpustí v ethylacetátu (10 ml) a k tomuto roztoku se přidá N,N'-karbonyldiimidazol (0,26 g, 1,6 mmolu). Tato směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. K reakční směsi se přidá 0,1M vodný roztok kyseliny citronové (25 ml) a ethylacetát (50 ml). Organická vrstva byla promyta 0,1M vodným roztokem kyseliny citronové (25 ml) a potom nasyceným roztokem chloridu sodného (25 ml), vysušena nad bezvodým síranem hořečnatým (12 g) a zahuštěna za sníženého tlaku. Zbytek byl překrystalován ze směsi diisopropyletheru s ethylacetátem v poměru 2:1 (objemové díly). Získá se tak *terc*-butyl-[[2-isobutyl-1-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,24 g, 93 %) jako bezbarvý prášek. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$)

δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,15 až 2,35 (1 H, m), 4,10 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,64 (1 H, br), 7,25 až 7,35 (3 H, m), 7,45 až 7,60 (3 H, m), 7,82 (1 H, dd, J = 1,7 a 8,4 Hz), 8,52 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

3) *terc*-Butyl-[[2-isobutyl-1-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-fenyl-1,2--dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,18 g, 0,37 mmol) se rozpustí v ethanolu (4 ml) a k tomuto roztoku se přidá roztok (4 ml) 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu. Získaná směs se míchá za teploty místnosti 30 minut. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se promyje diisopropyletherem (2 ml) a překrystaluje se ze směsi ethylacetátu s ethanolem (20:1). Získá se tak 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon ve formě hydrochloridu (0,12 g, 80 %) jako bezbarvý prášek. Pro $C_{22}H_{22}N_4O_3$.HCl.0,5 H_2O vypočteno: 60,62 % C, 5,55 % H, 12,85 % N; nalezeno: 61,01 % C, 5,49 % H, 12,21 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,00 až 2,25 (1 H, m), 3,88 (2 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,35 až 7,45 (3 H, m), 7,55 až 7,65 (3 H, m), 7,96 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,46 (3 H, br), 8,50 (1 H, d, J = 8,4 Hz). Teplota tání: : 253 °C (za rozkladu).

Příklad 207

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-4-fenyl-1(2H)--isochinolinon jako hydrochlorid

1) Směs *terc*-butyl-[{6-[amino(hydroxyimino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-3-yl}methylkarbamátu] (0,50 g, 1,1 mmolu), kyseliny octové (5 ml) a anhydridu kyseliny octové (0,12 ml, 1,3 mmolu) se míchá za teploty místnosti 20 minut. K reakční směsi se přidá 10% paladium na aktivním uhlí (0,05 g) pod atmosférou dusíku a tato směs se míchá 12 hodin za teploty místnosti a tlaku O,1 MPa pod atmosférou vodíku. Nerozpustný materiál se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří. Ke zbytku se přidá diisopropylether (2 ml). Získá se tak diacetát *terc*-butyl-[{6--[amino(imino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-3-yl}methylkarb-

amátu] (0,92 g, 85 %) jako hnědý prášek. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,38 (9 H, s), 1,80 (6 H, s), 2,05 až 2,25 (1 H, m), 3,90 až 4,05 (4 H, m), 7,23 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,30 až 7,45 (3 H, m), 7,45 až 7,60 (3 H, m), 7,76 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,2 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 10,59 (2 H, br).

2) Chlorkarbonylsulfenylchlorid (0,04 ml, 0,45 mmolu) se přidá ke směsi diacetátu *terc*-butyl-[{6-[amino(imino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-3--yl}methylkarbamátu] (0,25 g, 0,43 mmolu), uhličitanu sodného (0,40 g, 3,8 mmolu), vody (5 ml) a tetrahydrofuranu (5 ml) za intenzivního míchání a za chlazení ledem. Reakční směs se míchá 3 hodiny, nechá se ohřát na teplotu místnosti a míchá se další 1 hodinu. Reakční směs se přidá k 1N kyselině chlorovodíkové (30 ml) a extrahuje se dvakrát ethylacetátem (30 ml). Organické vrstvy se spojí a promyjí se 1N kyselinou chlorovodíkovou (10 ml) a potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (10 ml), vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým (12 g) a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 (objemové díly)). Získá se tak *terc*-butyl-[[2-isobutyl-1-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,084 g, 39 %) jako žlutý prášek. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,15 až 2,35 (1 H, m), 4,03 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,73 (1 H, br), 7,25 až 7,35 (3 H, m), 7,50 až 7,60 (3 H, m), 7,97 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,53 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 11,44 (1 H, bs).

3) *terc*-Butyl-[[2-isobutyl-1-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-4-fenyl--1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,050 g, 0,10 mmolů) se rozpustí v tetrahydrofuranu (3 ml) a k tomuto roztoku se přidá roztok (2 ml) 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu. Tato směs se míchá za teploty místnosti 24 hodin. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá směs diisopropyletheru s ethylacetátem (2:1). Získá se tak 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-6-(5-oxo-4,5-dihydro--1,2,4-thiadiazol-3-yl)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,041 g, 94 %) ve formě světle-žlutého prášku. Pro $C_{22}H_{22}N_4O_2S.HCl.0{,}75\ H_2O$ vypočteno: 57,89 % C, 5,41 % H, 12,27 % N; nalezeno: 57,95 % C, 5,41 % H, 11,58 % N. ^{1}H-NMR spektrum

(DMSO-d_6) δ: 0,95 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,00 až 2,20 (1 H, m), 3,93 (2 H, s), 4,09 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 7,35 až 7,50 (2 H, m), 7,50 až 7,65 (3 H, m), 7,86 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,32 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,2 Hz), 8,48 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,50 (3 H, bs). Teplota tání: : 232 až 237 °C.

Příklad 208

6-Brom-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-3-karbonitril

Ke směsi 2-benzoyl-4-brombenzoové kyseliny (5,0 g), toluenu (65 ml) a dimethylformamidu (0,1 ml) se přikape thionylchlorid (1,42 ml) pod atmosférou dusíku a tato směs se míchá 1,5 hodiny při 50 °C. Rozpouštědlo se odpaří a ke zbytku se přidá toluen (10 ml). Tato směs se zahřeje na teplotu kolem 90 °C. K získanému roztoku se přidá diisopropylethylamin (4,21 ml) a výsledná směs se míchá asi 5 minut. Přidá se isobutylaminoacetonitril (2,75 g) a směs se míchá při zhruba stejné teplotě 3 hodiny. Reakční směs se ochladí na 25 °C, přidá se 1N kyselina chlorovodíková (50 ml) a výsledná směs se míchá. Organická vrstva se oddělí a promyje se 10% vodným roztokem chloridu sodného (50 ml). Rozpouštědlo se odpaří. Získá se tak 2-benzoyl-4--brom-(N-kyanomethyl)-N-(isobutyl)benzamid. Ke zbytku se přidá acetonitril (15 ml) a ethanol (15 ml) a postupně se k této směsi při teplotě pod 40 °C přikape anhydrid kyseliny octové (1,85 ml) a 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (4,90 ml). Reakční směs se zahřeje na 50 °C a tato směs se míchá 1 hodinu. Reakční směs se ochladí na asi 25 °C a přikape se k ní voda (12,5 ml). Tato směs se míchá 1 hodinu při stejné teplotě. Vyloučené krystaly byly isolovány odfiltrováním a promyty 70% ethanolem. Získá se tak titulní sloučenina (5,31 g, výtěžek 85 %). ^{1}H-NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,04 (6 H, d, J = 6,7Hz), 2,30 až 2,39 (1 H, m), 4,15 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 7,39 až 7,44 (3 H, m), 7,55 až 7,60 (3 H, m), 7,76 (1 H, dd, J = 1,9 Hz a 8,6 Hz), 8,39 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

Příklad 209

3-(Aminomethyl)-6-brom-2-isobutyl-4-fenylisochinolin-1(2H)-on

Směs 6-brom-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-3-karbonitrilu (16,0 g), houbovitého kobaltu (vyroben Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.; obchodní značka: ODHT-60) (4 ml), 25% hydroxidu amonného (2 ml) a tetrahydrofuranu (80 ml) se míchá při 60 °C při tlaku vodíku 1 MPa po dobu 4 hodin. Potom se katalyzátor odfiltruje. Rozpouštědlo se odpaří a ke zbytku se přidá acetonitril (48 ml). Tato směs se zahřeje na asi 70 °C. Získaný roztok se ochladí na 25 °C. Získají se tak krystaly. Přikape se voda (80 ml). Získaná směs se ochladí na asi 5 °C a směs se míchá 1 hodinu. Vyloučené krystaly byly isolovány odfiltrováním. Získá se tak titulní sloučenina (14,8 g, výtěžek 91,4 %). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,7 Hz), 1,10 (2 H, br), 2,25 (1 H, m), 3,65 (2 H, s), 4,20 (2 H, d J = 7,4 Hz), 7,07 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 7,08 až 7,28 (2 H, m), 7,45 až 7,54 (4 H, m), 8,32 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

Příklad 210

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-6-karbonitril

Směs 3-(aminomethyl)-6-brom-2-isobutyl-4-fenylisochinolin-1(2H)-onu (15,0 g), kyanidu zinečnatého (2,74 g), tetrakis(trifenylfosfin)paladia (1,35 g), N-methyl-pyrrolidonu (75 ml) a vody (0,75 ml) se míchá pod atmosférou dusíku při vnitřní teplotě 54 až 56 °C. K reakční směsi se přikape směs vodného nasyceného chloridu amonného s 25% hydroxidem amonným a vodou (v poměru 4:1:4, 37,5 ml) během 30 minut při stejné teplotě a tato směs se míchá 1 hodinu a 1 hodinu pod 5 °C. Získané krystaly byly isolovány odfiltrováním a suspendovány v acetonitrilu (105 ml). Suspenze se rozpustí při 80 °C. K získanému roztoku se přidá aktivní uhlí (0,75 g) a tato směs se míchá 10 minut. Aktivní uhlí se odfiltruje a promyje se acetonitrilem (15 ml). Filtrát se spojí a ochladí se na 25 °C. Získají se tak krystaly. Přikape se voda (120 ml), získaná směs se ochladí na 5 °C a míchá se 1 hodinu. Získané krystaly byly isolo-

vány odfiltrováním. Získá se tak titulní sloučenina (9,6 g, výtěžek 74,5 %). ^{1}H-NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,0 až 1,1 (6 H, d, J = 6,8 Hz), 1,13 (2 H, br), 2,22 až 2,31 (1 H, m), 3,69 (2 H, s), 4,23 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 5,55 až 5,95 (2 H, br), 7,24 až 7,28 (3 H, m), 7,50 až 7,56 (3 H, m), 7,6 až 8,1 (1 H, dd, J = 1,5 Hz, 8,3 Hz), 8,55 (1 H, d, J = 8,3 Hz).

Příklad 211

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-6-karboxamid.0,5 dimethylsulfoxidu jako solvát

Směs 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-6-karbonitrilu (20,0 g), 2N vodného roztoku hydroxidu sodného (6 ml), dimethylsulfoxidu (100 ml) a vody (40 ml) se míchá při vnitřní teplotě 85 °C po dobu 30 minut. Reakční směs se ochladí na 40 °C, neochladí se na více než 5 °C a míchá se 1 hodinu. Vyloučené krystaly byly isolovány odfiltrováním a promyty dvakrát vodou (40 ml). Získá se tak titulní sloučenina (21,7 g) jako světle-žluté krystaly. ^{1}H-NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,0 až 1,1 (6 H, d, J = 6,7 Hz), 2,20 až 2,32 (1 H, m), 2,62 (6 H, s; DMSO), 3,68 (2 H, s), 4,24 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 5,55 až 5,95 (2 H, br), 7,25 až 7,30 (2 H, m), 7,39 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,45 až 7,55 (3 H, m), 7,79 (1 H, dd, J = 1,5 Hz a 8,3 Hz), 8,54 (1 H, d, J = 8,3Hz).

Příklad 212

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-6-karboxamid

Směs 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-6-karboxamidu (10 g), methanolu (40 ml) a 1N kyseliny chlorovodíkové (20 ml) se zahřeje na 60 °C. K reakční směsi se přidá 1N kyselina chlorovodíková (asi 7 ml) při zhruba stejné teplotě a pH se upraví na hodnotu 2,0. Přidá se aktivní uhlí (0,5 g). Tato směs se míchá asi 10 minut a aktivní uhlí se odfiltruje. Získaný roztok byl promyt směsí me-

thanolu s vodou (2:1) (10 ml) a za míchání opět zahřát na asi 60 °C. K reakční směsi se přidá 5% hydroxid amonný, která se udržuje na stejné teplotě tak, aby se pH upravilo na hodnotu 7,3, a přikape se voda (10 ml). Získaná směs se ochladí na 25 °C, chladí se ledem a míchá se 1 hodinu při asi 5 °C. Vyloučené krystaly (8,48 g) byly isolovány odfiltrováním, suspendovány v ethylacetátu (85 ml) a míchány 2 hodiny při asi 75 °C. Získaná směs se nechá chladit 1 hodinu, ochladí se ledem a míchá se 1 hodinu při asi 5 °C. Vyloučené krystaly byly isolovány odfiltrováním a promyty předem ochlazeným ethylacetátem (17 ml). Získá se tak titulní sloučenina jako krystaly (8,02 g).

Rentgenová prášková krystalová difrakční data

difrakční úhel: 2θ (°)	spacing: hodnota d (.10^{-1} nm)
8,96	9,86
13,7	6,46
15,9	5,56
16,6	5,34
22,8	3,89
24,4	3,65
24,7	3,60
25,3	3,52
25,7	3,46

Příklad 213

7-(Aminomethyl)-6-isobutyl-8-fenyl[1,3]dioxolo[4,5-g]isochinolin-5(6H)-on

Tato sloučenina byla syntetizována podle způsobu podobného způsobu v příkladu 106. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,32 (2 H, br),

2,26 (1 H, m), 3,64 (2 H, s), 4,19 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 6,00 (2 H, s), 6,29 (1 H, s), 7,23 až 7,28 (2 H, m), 7,40 až 7,54 (3 H, m), 7,83 (1 H, s).

Příklad 214

Ethylester 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-4--methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové kyseliny jako hydrochlorid

1) Roztok 9H-fluoren-9-ylmethyl-[[6-(aminokarbothioyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2--dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (1,76 g, 3 mmoly) a ethylesteru 2-chloroctové kyseliny (0,99 g, 6 mmolů) v ethanolu (20 ml) byl zahříván pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt vodným roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 2-[3-({[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)karbonyl]amino}methyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]--4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové kyseliny (1,46 g, 69,9 %) jako krystaly. Teplota tání: 157 až 158 °C. Pro $C_{42}H_{39}N_3O_5S$ vypočteno: 72,29 % C, 5,63 % H, 6,02 % N; nalezeno: 72,12 % C, 5,69 % H, 5,79 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,37 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,12 až 2,29 (1 H, m), 2,69 (3 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,21 (1 H, t, J = 6,9 Hz), 4,26 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 4,33 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,44 (2 H, d, J = 6,9 Hz), 5,23 (1 H, bs), 7,26 až 7,45 (7 H, m), 7,51 až 7,60 (5 H, m), 7,75 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 7,97 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) K roztoku ethylesteru 2-[3-({[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)karbonyl]amino}methyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové kyseliny (1,40 g, 2 mmoly) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidá pyridin (1 ml). Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml). K tomuto roztoku se přidá di-*terc*-butyl-

-dikarbonát (0,69 ml, 3 mmoly). Výsledná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 2-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4--fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové kyseliny (0,88 g, 76,5 %) jako krystaly. Teplota tání: 201 až 202 °C. Pro $C_{30}H_{37}N_3O_5S$ vypočteno: 66,76 % C, 6,48 % H, 7,30 % N; nalezeno: 66,85 % C, 6,56 % H, 7,27 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,37 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,18 až 2,32 (1 H, m), 2,71 (3 H, s), 4,19 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,33 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,69 (1 H, bs), 7,28 až 7,34 (2 H, m), 7,46 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,51 až 7,62 (3 H, m), 8,00 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,49 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

3) Ethylester 2-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl--1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové kyseliny (0,14 g, 0,5 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak ethylester 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové kyseliny jako hydrochlorid (0,11 g, 91,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 286 až 287 °C. Pro $C_{27}H_{30}N_3O_3ClS$. .0,25 H_2O vypočteno: 62,78 % C, 5,95 % H, 8,13 % N; nalezeno: 62,94 % C, 6,35 % H, 8,11 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,29 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,02 až 2,21 (1 H, m), 2,63 (3 H, s), 3,90 (2 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,28 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,44 až 7,52 (3 H, m), 7,61 až 7,65 (3 H, m), 8,14 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,59 (3 H, bs).

Příklad 215

2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylová kyselina jako hydrochlorid

1) K roztoku ethylesteru 2-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové kyseliny (0,69 g, 1,2 mmolu) v tetrahydrofuranu (10 ml) a ethanolu (10 ml) se přidá roztok 1N hydroxidu sodného (3 ml). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak 2-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylová kyselina (0,61 g, 93,8 %) jako krystaly. Teplota tání: 184 až 186 °C. Pro $C_{30}H_{33}N_3O_5S$ vypočteno: 65,79 % C, 6,07 % H, 7,67 % N; nalezeno: 65,60 % C, 6,23 % H, 7,46 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,50 (9 H, s), 2,14 až 2,28 (1 H, m), 2,67 (3 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,17 (2 H, s), 5,84 (1 H, bs), 7,38 až 7,44 (2 H, m), 7,51 až 7,71 (5 H, m), 8,28 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) 2-(3-{[(*terc*-Butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylová kyselina (0,17 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylová kyselina jako hydrochlorid (0,12 g, 92,3 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 239 až 241 °C. Pro $C_{25}H_{26}N_3O_3ClS.H_2O$ vypočteno: 59,82 % C, 5,62 % H, 8,37 % N; nalezeno: 59,64 % C, 5,46 % H, 8,08 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,02 až 2,21 (1 H, m), 2,61 (3 H, s), 3,91 (2 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 až

7,49 (3 H, m), 7,61 až 7,66 (3 H, m), 8,12 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 8,45 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,64 (3 H, bs).

Příklad 216

2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-4-methyl-1,3--thiazol-5-karboxamid jako hydrochlorid

1) Roztok 2-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové kyseliny (0,44 g, 0,8 mmolu), hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (0,31 g, 1,6 mmolu) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,24 g, 1,6 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Výsledné krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*--butyl-[{6-[5-(aminokarbonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,38 g, 86,4 %) jako krystaly. Teplota tání: 227 až 228 °C. Pro $C_{30}H_{34}N_4O_4S$ vypočteno: 65,91 % C, 6,27 % H, 10,25 % N; nalezeno: 65,70 % C, 6,19 % H, 10,35 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 2,12 až 2,31 (1 H, m), 2,66 (3 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,20 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 5,00 (1 H, bs), 5,84 (2 H, bs), 7,31 až 7,37 (3 H, m), 7,52 až 7,61 (3 H, m), 7,92 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,41 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) *terc*-Butyl-[{6-[5-(aminokarbonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl--1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,14 g, 0,25 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakce se zahustí za sníženého tlaku a výsledné krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s ethylacetátem. Získá se tak 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxamid jako hydrochlorid (0,11 g, 91,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 222 až

224 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,02 až 2,21 (1 H, m), 2,56 (3 H, s), 3,89 (2 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 7,42 až 7,49 (3 H, m), 7,61 až 7,78 (5 H, m), 8,09 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,54 (3 H, bs).

Příklad 217

2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-4-methyl-1,3--thiazol-5-karbonitril jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[{6-[5-(aminokarbonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-2-isobutyl-1-oxo--4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamátu] (0,16 g, 0,3 mmolu) a chloridu kyseliny kyanurové (0,17 g, 0,9 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 mmolů) se míchá jednu hodinu při 0 °C. Výsledná reakční směs se nalije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(5-kyano-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,15 g, 93,8 %) jako krystaly. Teplota tání: 209 až 211 °C. Pro $C_{30}H_{32}N_4O_3S$ vypočteno: 68,16 % C, 6,10 % H, 10,60 % N; nalezeno: 68,17 % C, 5,99 % H, 10,70 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,04 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,14 až 2,36 (1 H, m), 2,61 (3 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,63 (1 H, bs), 7,27 až 7,32 (2 H, m), 7,42 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 7,53 až 7,60 (3 H, m), 7,97 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,4 Hz), 8,52 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[6-(5-kyano-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,21 g, 0,4 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6--isochinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazol-5-karbonitril jako hydrochlorid (0,11 g, 91,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 284 až 285 °C. Pro $C_{25}H_{25}N_4OClS.0,25\ H_2O$ vypočteno:

63,95 % C, 5,47 % H, 11,93 % N; nalezeno: 64,00 % C, 5,45 % H, 11,73 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,06 až 2,21 (1 H, m), 2,54 (3 H, s), 3,89 (2 H, s), 4,11 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 7,44 až 7,49 (2 H, m), 7,52 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 7,60 až 7,63 (3 H, m), 8,11 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,4 Hz), 8,48 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,63 (3 H, bs).

Příklad 218

Ethylester 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]--4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové kyseliny jako hydrochlorid

1) Roztok 9H-fluoren-9-ylmethyl-[[6-(aminokarbothioyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2--dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (2,33 g, 4 mmolu) a ethylesteru 2-chloroctové kyseliny (1,32 g, 8 mmolů) v ethanolu (20 ml) byl zahříván pod zpětným chladičem po dobu 10 hodin. Výsledná reakční směs se nalije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 2-[4-butoxy-3-({[(9H-fluoren--9-ylmethoxy)karbonyl]amino}methyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-4--methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové kyseliny (1,81 g, 65,3 %) jako krystaly. Teplota tání: 203 až 204 °C. Pro $C_{40}H_{43}N_3O_6S$ vypočteno: 69,24 % C, 6,25 % H, 6,06 % N; nalezeno: 69,08 % C, 6,11 % H, 5,99 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,42 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,58 až 1,75 (2 H, m), 1,84 až 1,97 (2 H, m), 2,04 až 2,23 (1 H, m), 2,81 (3 H, s), 3,92 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,23 (1 H, t, J = 6,8 Hz), 4,39 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,49 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,59 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 5,29 (1 H, bs), 7,28 až 7,43 (4 H, m), 7,60 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 7,75 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 8,05 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) K roztoku ethylesteru 2-[4-butoxy-3-({[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)karbonyl]amino}methyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové

kyseliny (1,73 g, 2,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) a tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá pyrrolidin (2 ml). Výsledná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakce se nalije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml) a k tomuto roztoku se přidá di-*terc*-butyl-dikarbonát (0,9 ml, 3,8 mmolu). Výsledná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 2-(4-butoxy-3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové kyseliny (1,15 g, 80,4 %) jako krystaly. Teplota tání: 145,5 až 147 °C. Pro $C_{30}H_{41}N_3O_6S$ vypočteno: 63,02 % C, 7,23 % H, 7,35 % N; nalezeno: 63,00 % C, 7,30 % H, 7,28 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,08 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,57 až 1,76 (2 H, m), 1,85 až 1,99 (2 H, m), 2,08 až 2,24 (1 H, m), 2,81 (3 H, s), 3,92 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,38 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,54 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,87 (1 H, bs), 8,05 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,6 Hz), 8,26 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

3) Ethylester 2-(4-butoxy-3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo--1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové kyseliny (0,17 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak ethylester 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové kyseliny jako hydrochlorid (0,14 g, 93,3 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 250 až 254 °C. Pro $C_{25}H_{34}N_3O_4ClS$ vypočteno: 59,10 % C, 6,75 % H, 8,27 % N; nalezeno: 58,90 % C, 6,84 % H, 8,25 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,33 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,57 až 1,76 (2 H, m), 1,82 až 1,95 (2 H, m), 1,00 až 2,18 (1 H, m), 2,74 (3 H, s), 3,97 až 4,00 (4 H, m), 4,21

(2 H, s), 4,33 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,32 (1 H, s), 8,39 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,67 (3 H, bs).

Příklad 219

2-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-4-methyl--1,3-thiazol-5-karboxylová kyselina jako hydrochlorid

1) K roztoku ethylesteru 2-(4-butoxy-3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové kyseliny (0,91 g, 1,6 mmolu) v tetrahydrofuranu (5 ml) a ethanolu (5 ml) se přidá roztok 1N hydroxidu sodného (3 ml). Výsledná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Výsledné krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-(4-butoxy-3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6--isochinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylová kyselina (0,78 g, 89,7 %) jako krystaly. Teplota tání: 107 až 109 °C. Pro $C_{28}H_{37}N_3O_6S.0,5\ H_2O$ vypočteno: 60,85 % C, 6,93 % H, 7,60 % N; nalezeno: 60,73 % C, 6,92 % H, 7,41 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,11 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,52 (9 H, s), 1,60 až 1,78 (2 H, m), 1,87 až 2,01 (2 H, m), 2,04 až 2,21 (1 H, m), 2,82 (3 H, s), 3,89 až 3,98 (4 H, m), 4,54 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 5,71 (1 H, bs), 7,91 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,10 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, J = 8,3 Hz).

2) 2-(4-Butoxy-3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6--isochinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylová kyselina (0,16 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy--2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylová ky-

selina jako hydrochlorid (0,13 g, 92,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 275 až 276 °C. Pro $C_{23}H_{30}N_3O_4ClS.0,25\ H_2O$ vypočteno: 57,01 % C, 6,34 % H, 8,67 % N; nalezeno: 57,03 % C, 6,28 % H, 8,51 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,59 až 1,72 (2 H, m), 1,83 až 1,91 (2 H, m), 1,99 až 2,16 (1 H, m), 2,72 (3 H, s), 3,98 až 4,06 (4 H, m), 4,21 (2 H, s), 8,18 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,31 (1 H, s), 8,39 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,65 (3 H, bs).

Příklad 220

2-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-4-methyl--1,3-thiazol-5-karboxamid jako hydrochlorid

1) Roztok 2-(4-butoxy-3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové kyseliny (0,60 g, 1,1 mmolu), hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (0,42 g, 2,2 mmolu) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,33 g, 2,2 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Výsledné krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[{6-[5-(aminokarbonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,58 g, 96,7 %) jako krystaly. Teplota tání: 233,5 až 234 °C. Pro $C_{28}H_{38}N_4O_4S$ vypočteno: 61,97 % C, 7,06 % H, 10,32 % N; nalezeno: 61,95 % C, 7,07 % H, 10,19 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 (9 H, s), 1,55 až 1,71 (2 H, m), 1,80 až 1,98 (2 H, m), 2,05 až 2,24 (1 H, m), 2,78 (3 H, s), 3,91 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,99 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,53 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 5,05 (1 H, bs), 5,94 (2 H, bs), 7,98 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,6 Hz), 8,19 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,42 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) *terc*-Butyl-[{6-[5-(aminokarbonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-4-butoxy-2-isobutyl-1--oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,22 g, 0,4 mmolu) se rozpustí v

roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1--oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxamid jako hydrochlorid (0,18 g, 94,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 270 až 271 °C. Pro $C_{23}H_{31}N_4O_3ClS$ vypočteno: 57,67 % C, 6,52 % H, 11,70 % N; nalezeno: 57,37 % C, 6,46 % H, 11,62 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,56 až 1,74 (2 H, m), 1,82 až 2,18 (3 H, m), 2,67 (3 H, s), 3,97 až 4,00 (4 H, m), 4,21 (2 H, s), 7,77 (2 H, bs), 8,27 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 8,39 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,4 Hz), 8,39 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,66 (3 H, bs).

Příklad 221

2-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-4-methyl--1,3-thiazol-5-karbonitril jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[{6-[5-(aminokarbonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamátu] (0,33 g, 0,6 mmolu) a chloridu kyseliny kyanurové (0,33 g, 1,8 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 mmolů) se míchá 1 hodinu při 0 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-butoxy-6-(5-kyano-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,25 g, 80,6 %) jako krystaly. Teplota tání: 148,5 až 149,5 °C. Pro $C_{28}H_{36}N_4O_4S$ vypočteno: 64,10 % C, 6,92 % H, 10,68 % N; nalezeno: 64,04 % C, 6,96 % H, 10,63 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,08 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,57 až 1,75 (2 H, m), 1,84 až 1,98 (2 H, m), 2,08 až 2,28 (1 H, m), 2,72 (3 H, s), 3,91 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,01 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,54 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,80 (1 H, bs), 8,02 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,2 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,48 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[4-butoxy-6-(5-kyano-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,21 g, 0,4 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-[3-(aminomethyl)-4--butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazol-5-karbonitril jako hydrochlorid (0,17 g, 94,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 166 až 168 °C. Pro $C_{23}H_{29}N_4O_2ClS.0,5\ H_2O$ vypočteno: 58,77 % C, 6,43 % H, 11,92 % N; nalezeno: 58,58 % C, 6,45 % H, 11,91 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,55 až 1,73 (2 H, m), 1,82 až 1,95 (2 H, m), 1,98 až 2,16 (1 H, m), 2,66 (3 H, s), 3,98 až 4,01 (4 H, m), 4,22 (2 H, s), 8,17 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,30 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,42 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,69 (3 H, bs).

Příklad 222

3-(Aminomethyl)-6-(4-amino-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako dihydrochlorid

1) Roztok 2-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny (1,60 g, 3 mmoly), difenylfosforylazidu (0,78 ml, 3,6 mmolu) a triethylaminu (0,50 ml, 3,6 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v toluenu (20 ml) a vařen jednu hodinu pod zpětným chladičem. K výsledné směsi se přidá 9-fluorenylmethanol (0,88 g, 4,5 mmolu) a tato směs se míchá 3 hodiny při 100 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak 9H-fluoren-9-ylmethyl-[2-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-1,3-thiazol-4-ylkarb-

amát (1,12 g, 51,4 %) jako amorfní pevná látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,19 až 2,32 (1 H, m), 4,07 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,11 až 4,22 (3 H, m), 4,45 (2 H, s), 4,63 (1 H, bs), 7,24 až 7,56 (13 H, m), 7,77 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 7,88 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,97 (1 H, bs), 8,47 (1 H, d, J = 7,8 Hz).

2) K roztoku 9H-fluoren-9-ylmethyl-[2-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-1,3-thiazol-4-ylkarbamátu](1,09 g, 1,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidá pyrrolidin (1 ml). Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(4-amino-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,59 g, 78,7 %) jako krystaly. Teplota tání: 195 až 196 °C. Pro $C_{28}H_{32}N_4O_3S.0{,}25\ H_2O$ vypočteno: 66,05 % C, 6,43 % H, 11,00 % N; nalezeno: 66,20 % C, 6,54 % H, 10,96 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 1,98 až 2,35 (1 H, m), 4,08 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,21 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,58 (1 H, bs), 5,95 (1 H, s), 7,27 až 7,31 (2 H, m), 7,42 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,48 až 7,59 (3 H, m), 7,91 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,2 Hz), 8,47 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

3) *terc*-Butyl-[[6-(4-amino-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,14 g, 0,5 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakce se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak 3-(aminomethyl)-6-(4-amino-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako dihydrochlorid (0,13 g, 92,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 230 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 1,99 až 2,21 (1 H, m), 3,87 (2 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 5,48 (3 H, bs), 7,10 (1 H, s), 7,16 až 7,62 (6 H, m), 8,03 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,67 (3 H, bs).

Příklad 223

N-{2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-yl}acetamid jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[[6-(4-amino-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,20 g, 0,4 mmolu) a acetylchloridu (0,04 ml, 0,6 mmolu) v N,N-dimethylacetamidu (10 ml) se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[{6-[4-(acetylamino)-1,3-thiazol-2-yl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,18 g, 85,7 %) jako krystaly. Teplota tání: 227 až 228 °C. Pro $C_{30}H_{34}N_4O_4S$ vypočteno: 65,91 % C, 6,27 % H, 10,25 % N; nalezeno: 65,66 % C, 6,44 % H, 10,17 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,47 (9 H, s), 2,18 až 2,39 (4 H, m), 4,10 (2 H, bs), 4,19 (2 H, bs), 7,06 až 7,38 (4 H, m), 7,41 až 7,56 (3 H, m), 7,61 (1 H, s), 8,13 (1 H, bs), 8,69 (1 H, bs).

2) *terc*-Butyl-[{6-[4-(acetylamino)-1,3-thiazol-2-yl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,14 g, 0,25 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakce se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak N-{2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6--isochinolinyl]-1,3-thiazol-4-yl}acetamid jako hydrochlorid (0,11 g, 91,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 242 až 244 °C. Pro $C_{25}H_{27}N_4O_2ClS.2\ H_2O$ vypočteno: 57,85 % C, 6,02 % H, 10,79 % N; nalezeno: 57,70 % C, 5,69 % H, 10,69 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,18 (4 H, m), 3,86 (2 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 7,45 až 7,48 (3 H, m), 7,54 až 7,66 (4 H, m), 8,05 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,65 (3 H, bs), 11,03 (1 H, s).

Příklad 224

Methylester 2-{[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-oxy}-2-methylpropanové kyseliny jako hydrochlorid

1) K roztoku *terc*-butyl-[[6-hydroxy-2-isobutyl-4-fenyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,42 g, 1 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidá hydrid sodný (48 mg, 1,2 mmolu) (60 % v oleji). Výsledná směs se míchá při 0 °C 10 minut. K této směsi se přidá methylester 2-bromisomáselné kyseliny (0,22 g, 1,2 mmolu) a směs se míchá 12 hodin za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak methylester 2-[(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-oxy]-2-methylpropanové kyseliny (0,31 g, 59,6 %) jako krystaly. Teplota tání: 207 až 209 °C. Pro $C_{30}H_{38}N_2O_6.0{,}25\ H_2O$ vypočteno: 68,35 % C, 7,36 % H, 5,31 % N; nalezeno: 68,39 % C, 7,54 % H, 5,31 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9 H, s), 1,51 (6 H, s), 2,11 až 2,31 (1 H, m), 3,53 (3 H, s), 4,04 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,18 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,42 (1 H, bs), 6,14 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 6,94 (1 H, dd, J = 2,5 a 8,8 Hz), 7,19 až 7,24 (2 H, m), 7,46 až 7,57 (3 H, m), 8,35 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) Methylester 2-[(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)oxy]-2-methylpropanové kyseliny (0,16 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakce se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak methylester 2-{[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy}-2-methylpropanové kyseliny jako hydrochlorid (0,10 g, 71,4 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 236 až 237 °C. Pro $C_{25}H_{31}N_2O_4Cl.1{,}25\ H_2O$ vypočteno: 62,36 % C, 7,01 % H, 5,82 % N; nalezeno: 62,32 % C, 6,73 % H, 5,58 % N. ^{1}H-NMR

spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (6 H, s), 1,99 až 2,18 (1 H, m), 3,45 (3 H, s), 3,84 (2 H, s), 4,05 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 5,99 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 7,34 až 7,39 (2 H, m), 7,55 až 7,62 (3 H, m), 8,23 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,57 (3 H, bs).

Příklad 225

2-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy}-2-methylpropanová kyselina jako hydrochlorid

1) K roztoku methylesteru 2-[(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo--4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)oxy]-2-methylpropanové kyseliny (0,37 g, 0,7 mmolu) v tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (10 ml) se přidá roztok 1N hydroxidu sodného (2 ml). Tato směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody okyselené 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Výsledné krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-[(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)-amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)oxy]-2-methylpropanová kyselina (0,32 g, 91,4 %) jako krystaly. Teplota tání: 219 až 220 °C. Pro $C_{29}H_{36}N_2O_6$ vypočteno: 68,48 % C, 7,13 % H, 5,51 % N; nalezeno: 68,48 % C, 7,19 % H, 5,28 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9 H, s), 1,59 (6 H, s), 2,16 až 2,32 (1 H, m), 4,07 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,58 (1 H, bs), 6,41 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 6,97 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 7,14 až 7,22 (2 H, m), 7,41 až 7,56 (3 H, m), 8,30 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) 2-[(3-{[(*terc*-Butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6--isochinolinyl)oxy]-2-methylpropanová kyselina (0,13 g, 0,25 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakce se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak 2-{[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-

-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy}-2-methylpropanová kyselina jako hydrochlorid (0,10 g, 90,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 256 až 257 °C. Pro $C_{24}H_{29}N_2O_4Cl.0,5\ H_2O$ vypočteno: 63,50 % C, 6,66 % H, 6,17 % N; nalezeno: 63,25 % C, 6,66 % H, 5,86 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (6 H, s), 1,99 až 2,14 (1 H, m), 3,86 (2 H, s), 4,03 (2 H, d, J = 6,9 Hz), 6,17 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,01 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,7 Hz), 7,34 až 7,37 (2 H, m), 7,49 až 7,58 (3 H, m), 8,22 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,49 (3 H, bs).

Příklad 226

2-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy}-2-methylpropanamid jako hydrochlorid

1) Roztok 2-[(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)oxy]-2-methylpropanové kyseliny (0,20 g, 0,4 mmolu), hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (0,15 g, 0,8 mmolu) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,12 g, 0,8 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Výsledné krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(2-amino-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,19 g, 95,0 %) jako krystaly. Teplota tání: 219 až 220 °C. Pro $C_{29}H_{37}N_3O_5.0,25\ H_2O$ vypočteno: 68,01 % C, 7,38 % H, 8,21 % N; nalezeno: 68,04 % C, 7,46 % H, 7,97 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,42 (9 H, s), 1,46 (6 H, s), 2,12 až 2,31 (1 H, m), 4,05 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,20 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,45 (1 H, bs), 5,36 (1 H, bs), 6,34 (1 H, bs), 6,39 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,20 až 7,25 (2 H, m), 7,48 až 7,58 (3 H, m), 8,39 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[6-(2-amino-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,15 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakce se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak 2-{[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy}-2-methylpropanamid jako hydrochlorid (0,12 g, 92,3 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 182 až 184 °C. Pro $C_{24}H_{30}N_3O_3Cl.AcOEt$ vypočteno: 63,21 % C, 7,20 % H, 7,90 % N; nalezeno: 63,31 % C, 7,47 % H, 8,11 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,38 (6 H, s), 1,99 až 2,18 (1 H, m), 3,85 (2 H, s), 4,04 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 6,27 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,04 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,8 Hz), 7,17 (1 H, bs), 7,34 až 7,38 (2 H, m), 7,44 (1 H, bs), 7,54 až 7,61 (3 H, m), 8,22 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,55 (3 H, bs).

Příklad 227

6-Acetyl-3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Roztok 4-butoxy-3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (4,46 g, 10 mmolů), hydrochloridu N,O-dimethylhydroxyaminu (1,17 g, 12 mmolů), hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (2,30 g, 12 mmolů), 1-hydroxybenzotriazolu (1,84 g, 12 mmolů) a triethylaminu (1,7 ml, 12 mmolů) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Výsledné krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[(4-butoxy-2-isobutyl-6-{[methoxy(methyl)amino]karbonyl}-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (4,15 g, 84,9 %) jako krystaly. Teplota tání: 142 až 143 °C. Pro $C_{26}H_{39}N_3O_6$ vypočteno: 63,78 % C, 8,03 % H, 8,58 % N; nalezeno: 63,59 % C, 8,10 % H, 8,58 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,48 až 1,62 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 2,12 až 2,26 (1 H, m), 3,41

(3 H, s), 3,54 (3 H, s), 3,88 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,01 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,53 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,74 (1 H, bs), 7,74 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,6 Hz), 7,99 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) K roztoku *terc*-butyl-[(4-butoxy-2-isobutyl-6-{[methoxy(methyl)amino]karbonyl}-1--oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,49 g, 1 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá 1N tetrahydrofuranový roztok methylmagnesiumbromidu (5 ml) při 0 °C. Tato směs se míchá 1 hodinu při 0 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[(6-acetyl-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,37 g, 84,1 %) jako krystaly. Teplota tání: 161 až 162 °C. Pro $C_{25}H_{36}N_2O_5$ vypočteno: 67,54 % C, 8,16 % H, 6,30 % N; nalezeno: 67,30 % C, 8,14 % H, 6,21 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,06 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,53 až 1,72 (2 H, m), 1,82 až 1,97 (2 H, m), 2,12 až 2,25 (1 H, m), 2,71 (3 H, s), 3,90 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,01 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,54 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,78 (1 H, bs), 8,01 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,4 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,49 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

3) *terc*-Butyl-[(6-acetyl-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,13 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakce se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak 6-acetyl-3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,10 g, 90,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 171,5 až 173 °C. Pro $C_{20}H_{29}N_2O_3Cl$ vypočteno: 63,06 % C, 7,67 % H, 7,35 % N; nalezeno: 62,77 % C, 7,77 % H, 7,26 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,52 až 1,70 (2 H, m), 1,84 až 2,16 (3 H, m), 2,72 (3 H, s), 3,92 až 4,01 (4 H, m), 4,20 (2 H, s), 8,12 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,26 (1 H, s), 8,39 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,70 (3 H, bs).

Sloučeniny z následujících příkladů 228 až 252 byly syntetizovány podle způsobu podobného způsobu v příkladu 214 (2) z N-Boc-meziproduktů.

Příklad 228

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]--2-propenová kyselina jako hydrochlorid

Teplota tání: 268 až 270 °C. Pro $C_{23}H_{24}N_2O_3Cl_2.0,5\ H_2O$ vypočteno: 60,53 % C, 5,52 % H, 6,14 % N; nalezeno: 60,49 % C, 5,75 % H, 5,81 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,04 až 2,18 (1 H, m), 3,86 (2 H, s), 4,07 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 6,52 (1 H, d, J = 15,9 Hz), 7,09 (1 H, s), 7,44 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,56 (1 H, d, J = 15,9 Hz), 7,64 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,53 (3 H, bs).

Příklad 229

Methylester 3-(aminomethyl)-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny jako hydrochlorid

Teplota tání: 177 až 179 °C. Pro $C_{22}H_{24}N_2O_3Cl_2.0,25\ H_2O$ vypočteno: 60,07 % C, 5,61 % H, 6,37 % N; nalezeno: 60,00 % C, 5,89 % H, 6,24 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,02 až 2,18 (1 H, m), 3,82 (3 H, s), 3,88 (2 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 7,46 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,68 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 8,08 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (3 H, bs).

Příklad 230

3-(Aminomethyl)-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylová kyselina jako hydrochlorid

Teplota tání: 263 až 265 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,18 (1 H, m), 3,88 (2 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 7,46 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,67 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 8,06 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,2 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,46 (3 H, bs).

Příklad 231

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinkarbothioamid jako hydrochlorid

Teplota tání: 257 až 259 °C. Pro $C_{21}H_{24}N_3OClS.0,5\ H_2O$ vypočteno: 61,37 % C, 6,13 % H, 10,22 % N; nalezeno: 61,04 % C, 5,99 % H, 9,85 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,18 (1 H, m), 3,88 (2 H, s), 4,06 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,37 až 7,43 (3 H, m), 7,56 až 7,59 (3 H, m), 7,85 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,4 Hz), 8,32 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (3 H, bs), 9,67 (1 H, bs), 10,02 (1 H, bs).

Příklad 232

3-(Aminomethyl)-6-(benzyloxy)-4-(4-chlorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

Teplota tání: 162 až 164 °C. Pro $C_{27}H_{28}N_2O_3Cl_2.0,25\ H_2O$ vypočteno: 66,46 % C, 5,89 % H, 5,74 % N; nalezeno: 66,26 % C, 5,87 % H, 5,49 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,98 až 2,13 (1 H, m), 3,82 (2 H, s), 4,03 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 5,04 (2 H, s), 6,26 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,23 až 7,59 (8H, m), 7,61 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 8,25 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,52 (3 H, bs).

Příklad 233

3-(Aminomethyl)-4-(4-chlorfenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

Teplota tání: 247 až 249 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,99 až 2,13 (1 H, m), 3,82 (2 H, s), 3,99 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 6,19 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,99 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,8 Hz), 7,40 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 8,16 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,42 (3 H, bs), 10,30 (1 H, s).

Příklad 234

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]--2-propenová kyselina jako hydrochlorid

Teplota tání: 230 až 231 °C. Pro $C_{25}H_{27}N_2O_3Cl.H_2O$ vypočteno: 64,78 % C, 6,57 % H, 6,30 % N; nalezeno: 64,73 % C, 6,63 % H, 5,86 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,06 až 2,18 (1 H, m), 2,45 (3 H, s), 3,89 (2 H, s), 4,07 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 6,47 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,05 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 7,29 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,40 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,49 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,94 (1 H, dd, J = 1,2 a 8,1 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,50 (3 H, bs).

Příklad 235

Methylester 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny jako hydrochlorid

Teplota tání: 254 až 256 °C. Pro $C_{23}H_{27}N_2O_3Cl.0,25\ H_2O$ vypočteno: 65,86 % C, 6,61 % H, 6,68 % N; nalezeno: 66,03 % C, 6,67 % H, 6,50 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,06 až 2,16 (1 H, m), 2,45 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,89 (2 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 6,9 Hz), 7,31 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,41 (2 H, d, J =

7,8 Hz), 7,57 (1 H, s), 8,06 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,45 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,57 (3 H, bs).

Příklad 236

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylová kyselina jako hydrochlorid

Teplota tání: 259 až 261 °C. Pro $C_{22}H_{25}N_2O_3Cl.0,75\ H_2O$ vypočteno: 63,76 % C, 6,45 % H, 6,76 % N; nalezeno: 63,66 % C, 6,49 % H, 6,50 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,14 (1 H, m), 2,45 (3 H, s), 3,89 (2 H, s), 4,09 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 7,31 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,42 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,57 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 8,05 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 8,43 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (3 H, bs).

Příklad 237

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarbothioamid jako hydrochlorid

Teplota tání: 200 až 202 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,88 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 až 1,67 (2 H, m), 1,79 až 2,08 (3 H, m), 3,95 až 4,01 (4 H, m), 4,19 (2 H, bs), 7,98 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,5 Hz), 8,20 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,51 (3 H, bs), 9,87 (1 H, bs), 10,20 (3 H, bs).

Příklad 238

3-(Aminomethyl)-6-(benzyloxy)-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

Teplota tání: 244 až 246 °C. Pro $C_{28}H_{31}N_2O_2Cl$ vypočteno: 72,63 % C, 6,75 % H, 6,05 % N; nalezeno: 72,31 % C, 6,84 % H, 5,93 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,98 až 2,18 (1 H, m), 2,43 (3 H, s), 3,84 (2 H, s), 4,02 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 5,01 (2 H, s), 6,31 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,18 až 7,38 (10 H, m), 8,24 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,45 (3 H, bs).

Příklad 239

3-(Aminomethyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-4-(4-methylfenyl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

Teplota tání: 255 až 256 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,99 až 2,13 (1 H, m), 2,42 (3 H, s), 3,83 (2 H, s), 4,02 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 6,23 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,25 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 8,15 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,50 (3 H, bs), 10,27 (1 H, s).

Příklad 240

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]--2-propenová kyselina jako hydrochlorid

Teplota tání: 255 až 256 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,18 (1 H, m), 3,87 (2 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 6,50 (1 H, d, J = 16,2 Hz), 7,07 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 7,36 až 7,48 (4 H, m), 7,55 (1 H, d, J = 16,2 Hz), 7,95 (1 H, dd, J = 1,2 a 8,0 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,59 (3 H, bs).

Příklad 241

3-(Aminomethyl)-6-(benzyloxy)-4-(4-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

Teplota tání: 226 až 227 °C. Pro $C_{27}H_{28}N_2O_2ClF$ vypočteno: 69,44 % C, 6,04 % H, 6,00 % N; nalezeno: 69,44 % C, 5,89 % H, 6,12 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,14 (1 H, m), 3,83 (2 H, s), 4,04 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 5,04 (2 H, s), 6,26 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,23 až 7,44 (10 H, m), 8,25 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,56 (3 H, bs).

Příklad 242

3-(Aminomethyl)-4-(4-fluorfenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

Teplota tání: 249-251 °C. Pro $C_{20}H_{22}N_2O_2ClF.1,5\ H_2O$ vypočteno: 59,48 % C, 6,24 % H, 6,94 % N; nalezeno: 59,21 % C, 5,99 % H, 6,68 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,98 až 2,16 (1 H, m), 3,82 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,03 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 6,19 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,98 (1 H, bs), 7,01 (1 H, dd, J = 2,2a a 8,8 Hz), 7,34 až 7,48 (4 H, m), 8,16 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,61 (3 H, bs).

Příklad 243

Methylester 3-(aminomethyl)-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny jako hydrochlorid

Teplota tání: 177 až 179 °C. Pro $C_{22}H_{24}N_2O_3ClF.0,5\ H_2O$ vypočteno: 61,75 % C, 5,89 % H, 6,55 % N; nalezeno: 61,55 % C, 6,04 % H, 6,34 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,04 až 2,18 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,89 (2 H, s), 3,89 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,27 až 7,47 (3 H, m), 7,51 (1 H, d, J = 1,3 Hz), 7,62 až

7,70 (1 H, m), 8,08 (1 H, dd, J = 1,3 a 8,4 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,59 až 8,67 (3 H, m).

Příklad 244

3-(Aminomethyl)-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylová kyselina jako hydrochlorid

Teplota tání: 252 až 254 °C. Pro $C_{21}H_{22}N_2O_3ClF.0,75\ H_2O$ vypočteno: 60,29 % C, 5,66 % H, 6,70 % N; nalezeno: 60,29 % C, 5,97 % H, 6,53 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,18 (1 H, m), 3,89 (2 H, bs), 4,04 až 4,17 (2 H, m), 7,27 až 7,52 (4 H, m), 7,60 až 7,71 (1 H, m), 8,06 (1 H, dd, J = 1,2 a 8,4 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,63 (3 H, bs).

Příklad 245

3-(Aminomethyl)-6-(benzyloxy)-4-(3-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

Teplota tání: 178 až 180 °C. Pro $C_{27}H_{28}N_2O_2ClF.0,25\ H_2O$ vypočteno: 68,78 % C, 6,09 % H, 5,94 % N; nalezeno: 68,57 % C, 6,20 % H, 5,84 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,11 (1 H, m), 3,77 až 3,90 (2 H, m), 3,96 až 4,13 (2 H, m), 5,04 (2 H, s), 6,26 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,16 až 7,43 (9 H, m), 7,57 až 7,65 (1 H, m), 8,25 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,60 (3 H, bs).

Příklad 246

3-(Aminomethyl)-4-(3-fluorfenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

Teplota tání: 226 až 227 °C. Pro $C_{20}H_{22}N_2O_2ClF.1,5\ H_2O$ vypočteno: 59,48 % C, 6,24 % H, 6,94 % N; nalezeno: 59,28 % C, 6,09 % H, 6,85 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,98 až 2,12 (1 H, m), 3,82 (2 H, bs), 3,92 až 4,14 (2 H, m), 6,20 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,6 Hz), 7,20 až 7,41 (3 H, m), 7,56 až 7,67 (1 H, m), 8,16 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,60 (3 H, bs).

Příklad 247

Methylester {[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-oxy}octové kyseliny jako hydrochlorid

Teplota tání: 228 až 229 °C. Pro $C_{23}H_{27}N_2O_4Cl.0,25\ H_2O$ vypočteno: 63,44 % C, 6,37 % H, 6,43 % N; nalezeno: 63,53 % C, 6,27 % H, 6,30 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,18 (1 H, m), 3,60 (3 H, s), 3,86 (2 H, s), 4,04 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,71 (2 H, s), 6,13 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,20 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 7,34 až 7,39 (2 H, m), 7,54 až 7,60 (3 H, m), 8,26 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,47 (3 H, bs).

Příklad 248

{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy}octová kyselina jako hydrochlorid

Teplota tání: 255 až 257 °C. Pro $C_{22}H_{25}N_2O_4Cl.0,5\ H_2O$ vypočteno: 62,04 % C, 6,15 % H, 6,58 % N; nalezeno: 62,15 % C, 6,28 % H, 6,36 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,18 (1 H, m), 3,86 (2 H, s), 4,05 (2 H,

d, J = 7,6 Hz), 4,61 (2 H, s), 6,20 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,18 (1 H, dd, J = 2,2 a 8,8 Hz), 7,35 až 7,40 (2 H, m), 7,52 až 7,63 (3 H, m), 8,26 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,55 (3 H, bs).

Příklad 249

Methylester {[3-(aminomethyl)-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy}karboxylové kyseliny jako hydrochlorid

Teplota tání: 243 až 245 °C. Pro $C_{22}H_{24}N_2O_3ClF.1,0\ H_2O$ vypočteno: 63,23 % C, 6,27 % H, 6,70 % N; nalezeno: 63,08 % C, 5,89 % H, 6,46 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (3 H, d, J = 6,3 Hz), 0,94 (3 H, d, J = 5,7 Hz), 2,04 až 2,18 (1 H, m), 3,77 až 3,80 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,97 až 4,05 (2 H, m), 4,13 až 4,21 (1 H, m), 7,44 až 7,58 (4 H, m), 7,64 až 7,72 (1 H, m), 8,10 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,7 Hz), 8,48 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,66 (3 H, bs).

Příklad 250

3-(Aminomethyl)-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylová kyselina jako hydrochlorid

Teplota tání: 222 až 224 °C. Pro $C_{21}H_{22}N_2O_3ClF.0,75\ H_2O$ vypočteno: 60,29 % C, 5,66 % H, 6,70 % N; nalezeno: 60,37 % C, 5,76 % H, 6,31 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 2,05 až 2,17 (1 H, m), 3,77 až 3,84 (1 H, m), 3,95 až 4,22 (3 H, m), 7,42 až 7,73 (5 H, m), 8,08 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,2 Hz), 8,45 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,66 (3 H, bs).

Příklad 251

3-(Aminomethyl)-6-(benzyloxy)-4-(2-fluorfenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

Teplota tání: 144 až 145 °C. Pro $C_{27}H_{28}N_2O_2ClF.0,5\ H_2O$ vypočteno: 68,13 % C, 6,14 % H, 5,89 % N; nalezeno: 68,08 % C, 6,43 % H, 5,83 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 0,91 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,16 (1 H, m), 3,69 až 4,18 (4 H, m), 5,04 (2 H, s), 6,26 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,22 až 7,47 (9 H, m), 7,59 až 7,68 (1 H, m), 8,26 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,52 (3 H, bs).

Příklad 252

3-(Aminomethyl)-4-(2-fluorfenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

Teplota tání: 259 až 260 °C. Pro $C_{20}H_{22}N_2O_2Cl$ vypočteno: 63,74 % C, 5,88 % H, 7,43 % N; nalezeno: 63,38 % C, 5,71 % H, 7,43 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 0,91 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 2,01 až 2,18 (1 H, m), 3,68 až 4,16 (4 H, m), 6,20 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,6 Hz), 7,37 až 7,67 (4 H, m), 8,17 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,55 (3 H, bs), 10,37 (3 H, bs).

Příklad 253

3-(Aminomethyl)-6-(benzyloxy)-2-isobutyl-4-(2-thienyl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Směs methylesteru 6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (10,26 g, 20 mmolů), 2-thiofenborité kyseliny (3,07 g, 24 mmolů), uhličitanu sodného (5,30 g, 50 mmolů), toluenu (50 ml), methanolu (10 ml) a vody (10 ml) se míchá za teploty místnosti 30 minut pod atmosférou

argonu. K výsledné směsi se přidá tetrakis(trifenylfosfin)paladium (1,16 g, 1 mmol) a tato směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 10 hodin pod atmosférou argonu. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak methylester 6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3--isochinolinkarboxylové kyseliny (2,11 g, 23,6 %) jako krystaly. Teplota tání: 143 až 144 °C. Pro $C_{26}H_{25}NO_4S$ vypočteno: 69,78 % C, 5,63 % H, 3,13 % N; nalezeno: 69,77 % C, 5,76 % H, 3,15 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,92 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 2,05 až 2,21 (1 H, m), 3,59 (3 H, s), 3,92 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 5,02 (2 H, s), 6,85 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 6,98 (1 H, dd, J = 1,2 a 3,4 Hz), 7,10 (1 H, dd, J = 3,4 a 5,1 Hz), 7,17 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,1 Hz), 7,29 až 7,42 (5 H, m), 7,46 (1 H, dd, J = 1,2 a 5,1 Hz), 8,39 (1 H, d, J = 9,1 Hz).

2) K suspenzi methylesteru 6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (2,01 g, 4,5 mmolu) v methanolu (30 ml) se přidá roztok monohydrátu hydroxidu lithného (0,57 g, 13,5 mmolu) ve vodě (10 ml). Výsledná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 48 hodin. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Výsledné krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s hexanem. Získá se tak 6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2--thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (1,71 g, 87,7 %) jako krystaly. Teplota tání: 171 až 172 °C. Pro $C_{25}H_{23}NO_4S.0,3\ H_2O$ vypočteno: 68,41 % C, 5,42 % H, 3,19 % N; nalezeno: 68,51 % C, 5,84 % H, 2,93 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,87 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,13 až 2,26 (1 H, m), 3,89 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 5,00 (2 H, s), 6,79 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,08 až 7,13 (3 H, m), 7,27 až 7,45 (5 H, m), 7,46 až 7,48 (1 H, m), 8,26 (1 H, dd, J = 1,4 a 9,0 Hz).

3) K roztoku 6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (1,52 g, 3,5 mmolu) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přidá oxalylchlorid

(0,37 ml, 4,2 mmolu) a N,N-dimethylformamid (2 kapky). Reakční směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Výsledná reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (10 ml). Tento roztok se přikape k suspenzi tetrahydridoboritanu sodného (0,47 g, 12,3 mmolu) v 1,2-dimethoxyethanu (20 ml) při 0 °C a získaná směs se míchá 1 hodinu při 0 °C. Tato reakční směs se nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak 6-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)-2-isobutyl-4-(2-thienyl)-1(2H)-isochinolinon (1,36 g, 92,5 %) jako krystaly. Pro $C_{25}H_{25}NO_3S$ vypočteno: 71,57 % C, 6,01 % H, 3,34 % N; nalezeno: 71,32 % C, 6,08 % H, 3,25 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,96 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 2,11 až 2,35 (1 H, m), 4,18 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,53 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 4,94 (2 H, s), 6,55 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,00 až 7,05 (2 H, m), 7,18 (1 H, dd, J = 3,5 a 5,2 Hz), 7,23 až 7,38 (5 H, m), 7,48 (1 H, dd, J = 1,0 a 5,2 Hz), 8,30 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

4) K suspenzi 6-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)-2-isobutyl-4-(2-thienyl)-1(2H)-isochinolinonu (1,26 g, 3 mmoly) v toluenu (20 ml) se přidá thionylchlorid (0,44 ml, 6 mmolů). Výsledná směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 2 hodiny. Reakční směs se přidá k nasycenému roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak 6-(benzyloxy)- 3-(chlormethyl)-2-isobutyl-4-(2-thienyl)-1(2H)-isochinolinon (1,30 g, 100 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,12 až 2,31 (1 H, m), 4,14 (2 H, bs), 4,48 (2 H, s), 4,99 (2 H, s), 6,61 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,05 (1 H, dd, J = 1,6 a 3,5 Hz), 7,11 až 7,38 (7 H, m), 7,51 (1 H, dd, J = 1,6 a 5,1 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

5) Roztok 6-(benzyloxy)-3-(chlormethyl)-2-isobutyl-4-(2-thienyl)-1(2H)-isochinolinonu (1,31 g, 3 mmoly) a ftalimidu draselného (0,83 g, 4,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sod-

ného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak 2-{[6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (1,42 g, 86,6 %) jako amorfní pevná látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,12 až 2,25 (1 H, m), 4,02 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 4,87 (2 H, d, J = 3,2 Hz), 4,97 (2 H, s), 6,55 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,01 (1 H, dd, J = 1,3 a 3,5 Hz), 7,08 až 7,14 (2 H, m), 7,28 až 7,39 (5 H, m), 7,43 (1 H, dd, J = 1,3 a 5,3 Hz), 7,68 až 7,80 (4 H, m), 8,36 (1 H, d, J = 9,2 Hz).

6) K suspenzi 2-{[6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (1,37 g, 2,5 mmolu) v ethanolu (20 ml) se přidá monohydrát hydrazinu (0,36 ml, 7,5 mmolu). Tato směs byla vařena pod zpětným chladičem 1 hodinu. Výsledná reakční směs se nalije do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml). K tomuto roztoku se potom přidá di-*terc*-butyl-dikarbonát (0,69 ml, 3 mmoly). Výsledná směs byla vařena pod zpětným chladičem 1 hodinu. Tato reakce se nalije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Výsledné krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (1,19 g, 92,2 %) jako krystaly. Teplota tání: 176 až 177 °C. Pro $C_{30}H_{34}N_2O_4S$ vypočteno: 69,47 % C, 6,61 % H, 5,40 % N; nalezeno: 69,44 % C, 6,68 % H, 5,36 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,14 až 2,28 (1 H, m), 4,05 (2 H, bs), 4,30 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 4,56 (1 H, bs), 4,98 (2 H, s), 6,55 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 6,94 (1 H, dd, J = 1,2 a 3,5 Hz), 7,10 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,17 (1 H, dd, J = 3,5 a 5,4 Hz), 7,26 až 7,39 (5 H, m), 7,48 (1 H, dd, J = 1,2 a 5,4 Hz), 8,35 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

7) *terc*-Butyl-[[6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,15 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a vysrážené krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-6-(benzyloxy)-2-isobutyl-4-(2-thienyl)-1(2H)-isochinolinon ve formě hydrochloridu (0,11 g, 84,6 %) jako krystaly. Teplota tání: 139 až 141 °C. Pro $C_{25}H_{27}N_2O_2ClS.0,5\ H_2O$ vypočteno: 64,71 % C, 6,08 % H, 6,04 % N; nalezeno: 65,01 % C, 6,18 % H, 5,74 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,09 (1 H, m), 3,98 (2 H, bs), 4,08 (2 H, bs), 5,06 (2 H,bs), 6,49 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,20 až 7,41 (8H, m), 7,85 (1 H, dd, J = 1,1 a 5,1 Hz), 8,23 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,59 (3 H, bs).

Příklad 254

3-(Aminomethyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-4-(2-thienyl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Suspenze *terc*-butyl-[[6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (1,04 g, 2 mmoly) a 5% paladia na uhlí (1,0 g) v ethanolu (10 ml) a tetrahydrofuranu (10 ml) se míchá pod atmosférou vodíku 2 hodiny za teploty místnosti. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,82 g, 96,5 %) jako krystaly. Teplota tání: 216 až 217 °C. Pro $C_{23}H_{28}N_2O_4S$ vypočteno: 64,46 % C, 6,59 % H, 6,54 % N; nalezeno: 64,38 % C, 6,60 % H, 6,33 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,13 až 2,25 (1 H, m), 4,04 (2 H, bs), 4,30 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,57 (1 H, bs), 6,53 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 2,8 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 2,4 a 8,8 Hz), 7,13 (1 H, dd, J = 2,8 a 5,6 Hz), 7,40 (1 H, bs), 7,42 (1 H, d, J = 5,6 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,15 g, 0,35 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-4-(2-thienyl)--1(2H)-isochinolinon ve formě hydrochloridu (0,10 g, 83,3 %) jako krystaly. Teplota tání: 249 až 251 °C. Pro $C_{18}H_{21}N_2O_2ClS.H_2O$ vypočteno: 56,46 % C, 6,05 % H, 7,32 % N; nalezeno: 56,54 % C, 6,35 % H, 7,06 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,12 (1 H, m), 3,98 (2 H, bs), 4,08 (2 H, bs), 6,41 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 2,3 a 8,6 Hz), 7,06 (1 H, bs), 7,26 až 7,29 (2 H, m), 7,82 (1 H, dd, J = 2,8 a 3,8 Hz), 8,14 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,67 (3 H, bs).

Příklad 255

2-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy}acetamid jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[[6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,43 g, 1 mmol), 2-jodacetamidu (0,37 g, 2 mmoly) a 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecenu (0,30 ml, 2 mmoly) v N,N-dimethylacetamidu (10 ml) se míchá 10 hodin při 80 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1--oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,19 g, 39,6 %) jako krystaly. Teplota tání: 219 až 221 °C. Pro $C_{25}H_{31}N_3O_5S.0,25\ H_2O$ vypočteno: 61,27 % C, 6,48 % H, 8,57 % N; nalezeno: 61,02 % C, 6,38 % H, 8,37 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,16 až 2,26 (1 H, m), 4,07 (2 H, bs), 4,31 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,39 (2 H, s), 4,61 (1 H, bs), 5,72 (1 H, bs), 6,50 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 6,51 (1 H, bs), 7,01 (1 H, dd, J = 1,2 a 3,6 Hz), 7,06 (1 H, dd, J = 2,5 a 8,9

Hz), 7,20 (1 H, dd, J = 3,6 a 5,4 Hz), 7,51 (1 H, dd, J = 1,2 a 5,4 Hz), 8,40 (1 H, d, J = 8,9 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3--isochinolinyl]methylkarbamát] (0,14 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Výsledná reakce se zahustí za sníženého tlaku. Získá se tak 2-{[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy}acetamid ve formě hydrochloridu (0,11 g, 91,7 %) jako amorfní pevná látka. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,14 (1 H, m), 3,98 až 4,09 (4 H, m), 4,41 (2 H, s), 6,50 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,21 (1 H, dd, J = 2,6 a 9,0 Hz), 7,26 až 7,30 (2 H, m), 7,35 (1 H, bs), 7,60 (1 H, bs), 7,83 (1 H, dd, J = 2,6 a 4,0 Hz), 8,26 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,63 (3 H, s).

Příklad 256

Methylester 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny jako hydrochlorid

1) K roztoku *terc*-butyl-[[6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (1,07 g, 2,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidá hydrid sodný (0,12 g, 3 mmoly) (60 % v oleji) při 0 °C a směs se pak míchá 30 minut při 0 °C. K této směsi se přidá N-fenyltrifluormethansulfonimid (1,07 g, 3 mmoly). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-6-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (1,40 g, 100 %) jako olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,15 až 2,27 (1 H, m), 4,11 (2 H, bs), 4,35 (2 H, d, J =

5,2 Hz), 4,58 (1 H, bs), 7,00 až 7,06 (2 H, m), 7,20 až 7,45 (2 H, m), 7,53 (1 H, dd, J = 1,2 a 5,3 Hz), 8,52 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) Směs *terc*-butyl-[[2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-6-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (1,40 g, 2,5 mmolu), 1,1'-bis(difenylfosfin)ferocenu (66 mg, 0,12 mmolu), triethylaminu (0,39 ml, 2,8 mmolu) a octanu paladnatého (27 mg, 0,12 mmolu) v tetrahydrofuranu (20 ml) a methanolu (20 ml) se míchá 3 hodiny při 100 °C pod atmosférou oxidu uhelnatého při 0,5 MPa. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak methylester 3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (1,02 g, 87,2 %) jako krystaly. Teplota tání: 170 až 171 °C. Pro $C_{25}H_{30}N_2O_5S$ vypočteno: 63,81 % C, 6,43 % H, 5,95 % N; nalezeno: 63,68 % C, 6,68 % H, 5,68 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,17 až 2,31 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,34 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,64 (1 H, bs), 7,05 (1 H, dd, J = 1,1 a 3,4 Hz), 7,21 (1 H, dd, J = 3,4 a 5,2 Hz), 7,52 (1 H, dd, J = 1,1 a 5,2 Hz), 7,82 (1 H, d, J = 1,3 Hz), 8,04 (1 H, dd, J = 1,3 a 8,4 Hz), 8,48 (1 H, dd, J = 0,8 a 8,4 Hz).

3) Methylester 3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)--1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (0,14 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak methylester 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny jako hydrochlorid (0,11 g, 91,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 227 až 229 °C. Pro $C_{20}H_{23}N_2O_3ClS.0{,}25\ H_2O$ vypočteno: 58,39 % C, 5,76 % H, 6,81 % N; nalezeno: 58,28 % C, 6,09 % H, 6,41 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,18 (1 H, m), 3,35 (2 H, s), 3,84 (3 H, s), 4,03 (2 H, bs), 7,29 až 7,33 (2

H, m), 7,72 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,88 (1 H, dd, J = 2,6 a 4,0 Hz), 8,08 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,69 (3 H, bs).

Příklad 257

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylová kyselina jako hydrochlorid

1) K roztoku methylesteru 3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo--4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (0,85 g, 1,8 mmolu) v tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (10 ml) se přidá roztok 1N hydroxidu sodného (4 ml). Výsledná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Výsledné krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylová kyselina (0,79 g, 96,3 %) jako krystaly. Teplota tání: 224 až 226 °C. Pro $C_{24}H_{28}N_2O_5S$ vypočteno: 63,14 % C, 6,18 % H, 6,14 % N; nalezeno: 63,00 % C, 6,04 % H, 5,94 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,49 (9 H, s), 2,12 až 2,26 (1 H, m), 4,05 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 4,30 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 5,61 (1 H, bs), 7,09 (1 H, d, J = 3,5 Hz), 7,21 (1 H, dd, J = 3,5 a 5,2 Hz), 7,53 (1 H, dd, J = 0,9 a 5,2 Hz), 7,65 (1 H, s), 7,91 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,36 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) 3-{[(*terc*-Butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6--isochinolinkarboxylová kyselina (0,14 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakce se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo--4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylová kyselina jako hydrochlorid (0,10 g, 90,9 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 208 až 210 °C. Pro $C_{19}H_{21}N_2O_3ClS.H_2O$

vypočteno: 55,54 % C, 5,64 % H, 6,82 % N; nalezeno: 55,37 % C, 5,74 % H, 6,60 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,8 Hz), 1,99 až 2,19 (1 H, m), 3,33 (2 H, s), 4,04 (2 H, s), 7,28 až 7,32 (2 H, m), 7,72 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,86 až 7,89 (1 H, m), 8,06 (1 H, dd, J = 1,7 a 8,2 Hz), 8,41 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,60 (3 H, bs).

Příklad 258

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid jako hydrochlorid

1) Roztok 3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (0,59 g, 1,3 mmolu), hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (0,50 g, 2,6 mmolu) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,40 g, 2,6 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Výsledné krystaly byly překrystalovány ze směsi tetrahydrofuranu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(aminokarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,56 g, 94,9 %) jako krystaly. Teplota tání: 248 až 250 °C. Pro $C_{24}H_{29}N_3O_4S$ vypočteno: 63,27 % C, 6,42 % H, 9,22 % N; nalezeno: 62,99 % C, 6,62 % H, 9,00 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,46 (9 H, s), 2,14 až 2,27 (1 H, m), 4,08 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,31 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 5,01 (1 H, bs), 6,23 (2 H, bs), 7,06 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,17 (1 H, dd, J = 2,6 a 5,2 Hz), 7,48 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 7,52 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 7,73 (1 H, dd, J = 1,7 a 8,4 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[6-(aminokarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,23 g, 0,5 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakce se zahustí za sníženého tlaku. Vyloučené krystaly byly překrystalovány ze

směsi methanolu s diethyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo--4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid jako hydrochlorid (0,18 g, 94,7 %) jako krystaly. Teplota tání: 246 až 248 °C. Pro $C_{19}H_{22}N_3O_3ClS.0,75\ H_2O$ vypočteno: 56,29 % C, 5,84 % H, 10,36 % N; nalezeno: 56,19 % C, 5,97 % H, 10,22 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,02 až 2,18 (1 H, m), 3,43 (2 H, bs), 4,02 (2 H, bs), 7,29 až 7,33 (2 H, m), 7,61 až 7,63 (2 H, m), 7,84 až 7,87 (1 H, m), 8,01 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,4 Hz), 8,19 (1 H, bs), 8,35 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,60 (3 H, bs).

Příklad 259

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isochinolinkarbonitril jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[[6-(aminokarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3--isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,23 g, 0,5 mmolu) a kyseliny kyanurové (0,28 g, 1,5 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 mmolů) se míchá 1 hodinu při 0 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-kyano-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl-karbamát] (0,20 g, 95,2 %) jako krystaly. Teplota tání: 189 až 190 °C. Pro $C_{24}H_{27}N_3O_3S$ vypočteno: 65,88 % C, 6,22 % H, 9,60 % N; nalezeno: 65,96 % C, 6,14 % H, 9,51 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,44 (9 H, s), 2,14 až 2,31 (1 H, m), 4,10 (2 H, bs), 4,36 (2 H, bs), 4,57 (1 H, bs), 7,03 (1 H, dd, J = 1,2 a 3,6 Hz), 7,23 (1 H, dd, J = 3,6 a 5,1 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 7,55 (1 H, dd, J = 1,2 a 5,1 Hz), 7,65 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,2 Hz), 8,52 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[6-kyano-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,17 g, 0,4 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakce se

zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isochinolinkarbonitril jako hydrochlorid (0,14 g, 93,3 %) jako krystaly. Teplota tání: 202 až 203 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,06 až 2,16 (1 H, m), 3,98 až 4,09 (4 H, m), 7,29 až 7,33 (2 H, m), 7,41 (1 H, s), 7,87 až 7,91 (1 H, m), 7,98 (1 H, dd, J = 1,1 a 8,4 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,69 (3 H, bs).

Příklad 260

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(2-pyridinyl)-1(2H)-isochinolinon jako dihydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[(6-brom-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamátu] (0,48 g, 1 mmol), tributyl(2-pyridyl)cínu (0,37 g, 1 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin)paladia (58 mg, 0,05 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá 10 hodin při 100 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(2-pyridinyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,36 g, 75,0 %) jako krystaly. Teplota tání: 123 až 124 °C. Pro $C_{28}H_{37}N_3O_4$ vypočteno: 70,12 % C, 7,78 % H, 8,76 % N; nalezeno: 69,91 % C, 8,07 % H, 8,71 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,53 až 1,72 (2 H, m), 1,84 až 1,97 (2 H, m), 2,05 až 2,27 (1 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,01 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,55 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,82 (1 H, bs), 7,28 až 7,37 (1 H, m), 7,77 až 7,85 (2 H, m), 8,13 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,32 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,50 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,74 až 8,78 (1 H, m).

2) *terc*-Butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(2-pyridinyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,31 g, 0,65 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakce se

zahustí za sníženého tlaku. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(2-pyridinyl)-1(2H)-isochinolinon ve formě dihydrochloridu (0,27 g, 93,1 %) jako amorfní pevná látka. Pro $C_{23}H_{31}N_3O_2Cl_2.H_2O$ vypočteno: 58,72 % C, 7,07 % H, 8,93 % N; nalezeno: 59,20 % C, 7,46 % H, 8,91 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,3 Hz), 1,01 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,56 až 1,64 (2 H, m), 1,87 až 1,95 (2 H, m), 1,99 až 2,18 (1 H, m), 4,02 až 4,06 (4 H, m), 4,23 (2 H, bs), 7,73 (1 H, bs), 8,27 až 8,28 (3 H, m), 8,42 až 8,44 (2 H, m), 8,46 (4 H, bs).

Příklad 261

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(2-thienyl)-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[(6-brom-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-methylkarbamátu] (0,48 g, 1 mmol), tributyl(2-thienyl)cínu (0,32 ml, 1 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin)paladia (58 mg, 0,05 mmolu) v tetrahydrofuranu (20 ml) byl zahříván 12 hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(2--thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,22 g, 45,8 %) jako krystaly. Teplota tání: 130 až 131 °C. Pro $C_{27}H_{36}N_2O_4S$ vypočteno: 66,91 % C, 7,49 % H, 5,78 % N; nalezeno: 66,85 % C, 7,56 % H, 5,70 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,06 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,55 až 1,73 (2 H, m), 1,83 až 1,97 (2 H, m), 2,05 až 2,25 (1 H, m), 3,91 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,99 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,53 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,75 (1 H, bs), 7,15 (1 H, dd, J = 3,6 a 5,2 Hz), 7,39 (1 H, dd, J = 1,1 a 5,2 Hz), 7,48 (1 H, dd, J = 1,1 a 3,6 Hz), 7,75 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 7,90 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,40 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,15 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v

ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakce se zahustí za sníženého tlaku a výsledné krystaly se překrystalují ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(2-thienyl)--1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,11 g, 91,7 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 167 až 170 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,03 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,56 až 1,73 (2 H, m), 1,82 až 2,11 (3 H, m), 3,95 až 4,01 (4 H, m), 4,20 (2 H, s), 7,24 (1 H, dd, J = 3,7 a 5,1 Hz), 7,72 až 7,76 (2 H, m), 7,90 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,96 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,30 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,64 (3 H, bs).

Příklad 262

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(2-furyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Roztok *terc*-butyl-[(6-brom-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,48 g, 1 mmol), tributyl(2-furyl)cínu (0,31 ml, 1 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin)paladia (58 mg, 0,05 mmolu) v tetrahydrofuranu (20 ml) byl zahříván 12 hodin pod zpětným chladičem při 80 °C. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-butoxy--6-(2-furyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,35 g, 76,1 %) jako krystaly. Teplota tání: 157 až 158 °C. Pro $C_{27}H_{36}N_2O_5$ vypočteno: 69,21 % C, 7,74 % H, 5,98 % N; nalezeno: 68,88 % C, 7,98 % H, 5,75 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,06 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,57 až 1,70 (2 H, m), 1,86 až 1,95 (2 H, m), 2,14 až 2,23 (1 H, m), 3,91 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,99 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,53 (2 H, d, J = 5,7 Hz), 4,78 (1 H, bs), 6,54 (1 H, dd, J = 1,5 a 3,3 Hz), 6,85 (1 H, dd, J = 0,6 a 3,3 Hz), 7,56 (1 H, dd, J = 0,6 a 1,5 Hz), 7,76 (1 H, dd, J = 1,5 a 8,4 Hz), 7,97 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 8,40 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[4-butoxy-6-(2-furyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,28 g, 0,6 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v

ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Reakce se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-butoxy-6-(2-furyl)-2-isobutyl-1(2H)-isochinolinon ve formě hydrochloridu (0,22 g, 91,7 %) jako krystaly. Teplota tání: 189 až 191 °C. Pro $C_{22}H_{29}N_2O_3Cl.1,75\ H_2O$ vypočteno: 60,54 % C, 7,51 % H, 6,42 % N; nalezeno: 60,46 % C, 7,07 % H, 6,33 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,88 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,51 až 1,69 (2 H, m), 1,81 až 2,08 (3 H, m), 3,93 až 3,99 (4 H, m), 4,18 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 6,99 (1 H, dd, J = 1,8 a 3,3 Hz), 7,23 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 7,90 až 7,97 (3 H, m), 8,28 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,75 (3 H, bs).

Příklad 263

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Směs *terc*-butyl-[(6-brom-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,48 g, 1 mmol), fenylborité kyseliny (0,15 g, 1,2 mmolu), uhličitanu sodného (0,26 g, 2,5 mmolu), toluenu (10 ml), ethanolu (2 ml) a vody (2 ml) se 30 minut míchá za teploty místnosti pod atmosférou argonu. K výsledné směsi se přidá tetrakis(trifenylfosfin)paladium (58 mg, 0,05 mmolu). Potom se tato směs 10 hodin zahřívá pod zpětným chladičem pod atmosférou argonu. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[(4-butoxy--2-isobutyl-1-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,42 g, 89,4 %) jako krystaly. Teplota tání: 155 až 159 °C. Pro $C_{29}H_{38}N_2O_4$ vypočteno: 72,77 % C, 8,00 % H, 5,85 % N; nalezeno: 72,52 % C, 7,81 % H, 5,73 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,03 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,48 až 1,69 (2 H, m), 1,81 až 1,95 (2 H, m), 2,13 až 2,26 (1 H, m), 3,92 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,02 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,55 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,78 (1 H, bs), 7,39 až 7,56 (3 H, m), 7,66 až 7,75 (3 H, m), 7,89 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 8,49 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) *terc*-Butyl-[(4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,34 g, 0,7 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakce se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,28 g, 96,6 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 180 až 181 °C. Pro $C_{24}H_{31}N_2O_2Cl$ vypočteno: 69,46 % C, 7,53 % H, 6,75 % N; nalezeno: 69,15 % C, 7,70 % H, 6,81 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,51 až 1,69 (2 H, m), 1,80 až 2,12 (3 H, m), 3,90 až 4,05 (4 H, m), 4,22 (2 H, s), 7,45 až 7,62 (3 H, m), 7,77 až 7,82 (2 H, m), 7,91 až 7,95 (2 H, m), 8,37 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,71 (3 H, bs).

Příklad 264

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-[(E)-2-(1,3-thiazol-4-yl)ethenyl]-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Směs trifenyl(1,3-thiazol-4-ylmethyl)fosfinium-chloridu (0,44 g, 1,1 mmolu), uhličitanu draselného (0,15 g, 1,1 mmolu) a *terc*-butyl-[(4-butoxy-6-formyl-2-isobutyl-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,47 g, 1,1 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá 10 hodin za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Výsledné krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak *terc*-butyl-[{4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-[(E)-2-(1,3-thiazol-4-yl)ethenyl]-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,46 g, 80,7 %) jako krystaly. Teplota tání: 141 až 142 °C. Pro $C_{29}H_{37}N_3O_4S.0,5\ H_2O$ vypočteno: 65,39 % C, 7,19 % H, 7,89 % N; nalezeno: 65,58 % C, 7,33 % H, 8,11 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,06 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,48 až 1,69 (2 H, m), 1,83 až 1,97 (2 H, m), 2,11 až 2,25 (1 H, m), 3,89 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,99 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,52 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,77 (1 H, bs), 7,31 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,32 (1 H, d, J = 16,0

Hz), 7,32 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,62 až 7,74 (3 H, m), 8,39 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,87 (1 H, d, J = 1,4 Hz).

2) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-[(E)-2-(1,3-thiazol-4-yl)ethenyl]-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,16 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakce se zahustí za sníženého tlaku a zbytek byl překrystalován ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-[(E)-2-(1,3-thiazol-4-yl)ethenyl]-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,11 g, 84,6 %) ve formě krystalů. Teplota tání: 164 až 166 °C. Pro $C_{24}H_{30}N_3O_2ClS.0,75\ H_2O$ vypočteno: 56,52 % C, 6,42 % H, 8,24 % N; nalezeno: 56,44 % C, 6,41 % H, 8,21 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,89 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,06 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,50 až 1,68 (2 H, m), 1,83 až 2,10 (3 H, m), 3,91 až 4,00 (4 H, m), 4,18 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 7,56 (1 H, d, J = 16,2 Hz), 7,67 (1 H, d, J = 16,2 Hz), 7,84 (1 H, s), 7,87 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,94 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,6 Hz), 8,26 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,69 (3 H, bs), 9,22 (1 H, s).

Příklad 265

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-[2-(1,3-thiazol-4-yl)ethyl]-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Suspenze *terc*-butyl-[{4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-[(E)-2-(1,3-thiazol-4-yl)ethenyl]-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamátu] (0,21 g, 0,4 mmolu) a 5% paladia na uhlí (0,2 g) v tetrahydrofuranu (10 ml) se míchá pod atmosférou vodíku za teploty místnosti 2 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje. Filtrát se za sníženého tlaku zahustí. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[{4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-[2-(1,3-thiazol-4-yl)ethyl]-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,20 g, 95,2 %) jako krystaly. Teplota tání: 103 až 104 °C. Pro $C_{29}H_{39}N_2C_4S.0,5\ H_2O$ vypočteno: 65,14 % C, 7,54 % H, 7,86 % N; nalezeno: 65,34 % C, 7,53 % H, 8,12 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,3

Hz), 1,46 (9 H, s), 1,46 až 1,65 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 2,09 až 2,24 (1 H, m), 3,22 (4 H, s), 3,79 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,89 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,50 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,70 (1 H, bs), 6,86 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,33 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,2 Hz), 7,44 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,78 (1 H, d, J = 2,0 Hz).

2) *terc*-Butyl-[{4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-[2-(1,3-thiazol-4-yl)ethyl]-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,16 g, 0,3 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakce se zahustí za sníženého tlaku. Získá se tak 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-[2-(1,3-thiazol-4-yl)ethyl]-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,13 g, 92,9 %) jako amorfní pevná látka. Pro $C_{24}H_{32}N_3O_2ClS.2,5\ H_2O$ vypočteno: 56,85 % C, 7,35 % H, 8,29 % N; nalezeno: 56,80 % C, 7,20 % H, 8,13 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,87 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 až 1,67 (2 H, m), 1,77 až 1,87 (2 H, m), 1,96 až 2,05 (1 H, m), 3,16 až 3,21 (4 H, m), 3,84 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 3,94 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,15 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 7,35 až 7,38 (1 H, m), 7,49 až 7,51 (2 H, m), 8,18 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,56 (3 H, bs), 9,11 až 9,18 (1 H, m).

Příklad 266

6-Amino-3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako dihydrochlorid

1) 9H-Fluoren-9-ylmethyl-[4-butoxy-3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinylkarbamát] (1,14 g, 87,7 %) jako amorfní pevná látka [syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 82(1) ze 4-butoxy-3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxylové kyseliny (0,92 g, 2 mmoly)]

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,44 (9 H, s), 1,45 až 1,62 (2 H, m), 1,79 až 1,90 (2 H, m), 3,86 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,10 (2 H, bs), 4,29 (1 H, t, J = 6,4 Hz), 4,54 až 4,62 (4 H, m), 4,72 (1 H, bs), 7,10 (1 H, bs), 7,26

až 7,46 (5 H, m), 7,63 (2 H, d, J = 7,3 Hz), 7,79 (2 H, d, J = 7,3 Hz), 8,78 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

2) *terc*-Butyl-[(6-amino-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,66 g, 90,4 %) jako amorfní pevná látka [syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 82(2) z 9H-fluoren-9-ylmethyl-[4-butoxy-3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinylkarbamátu] (1,11 g, 1,7 mmolu)]

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,44 (9 H, s), 1,50 až 1,60 (2 H, m), 1,70 až 1,88 (2 H, m), 3,83 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,19 (2 H, bs), 4,53 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,67 (1 H, bs), 6,78 až 6,81 (2 H, m), 8,20 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

3) 6-Amino-3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-isochinolinon jako dihydrochlorid (0,19 g, 95,0 %) jako amorfní pevná látka [syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 82(2) z *terc*-butyl-[(6-amino-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo--1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,21 g, 0,5 mmolu)]

Pro $C_{19}H_{31}N_3O_2Cl_2$ vypočteno: 56,43 % C, 7,73 % H, 10,39 % N; nalezeno: 56,71 % C, 8,05 % H, 10,00 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,88 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, J = 6,2 Hz), 1,48 až 1,59 (2 H, m), 1,77 až 1,91 (2 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 4,00 (2 H, bs), 4,19 (2 H, bs), 6,53 (3 H, bs), 6,98 až 7,04 (2 H, m), 8,03 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (3 H, bs).

Příklad 267

N-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]acetamid jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[[6-(acetylamino)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,30 g, 63,8 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 88(1) z *terc*-butyl-[(6-amino-4-butoxy-2-neopentyl-1--oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,43 g, 1 mmol)]

Teplota tání: 120 až 121 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,47 až 1,66 (2 H, m), 1,79 až 1,93 (2 H, m), 2,26 (3 H, s), 3,88 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,56 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,86 (1 H, bs), 7,34 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,88 (1 H, bs), 8,15 (1 H, s), 8,28 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) N-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]acetamid (0,19 g, 95,0 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 88(2) z *terc*-butyl-[[6-(acetylamino)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,24 g, 0,5 mmolu)]

Teplota tání: 191 až 193 °C. Pro $C_{21}H_{32}N_3O_3Cl.0,5\ H_2O$ vypočteno: 60,20 % C, 7,94 % H, 10,03 % N; nalezeno: 60,43 % C, 8,07 % H, 9,90 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (9 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 6,2 Hz), 1,43 až 1,67 (2 H, m), 1,72 až 1,93 (2 H, m), 2,13 (3 H, s), 3,92 (2 H, s), 4,05 (2 H, bs), 4,22 (2 H, s), 7,70 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,27 (1 H, s), 8,52 (3 H, bs), 10,63 (1 H, s).

Příklad 268

3-(Aminomethyl)-7-(benzyloxy)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) Ethylester 7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro--3-isochinolinkarboxylové kyseliny (24,01 g, 91,0 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 154(2) z ethylesteru 7-(benzyloxy)--4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (19,77 g, 50 mmolů)]

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,96 až 2,07 (1 H, m), 4,12 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,45 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 5,21 (2 H, s), 7,30 až 7,48 (6 H, m), 7,74 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

2) Ethylester 7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (16,21 g, 79,1 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 154(3) z ethylesteru 7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (23,74 g, 45 mmol) a fenylborité kyseliny (6,58 g, 54 mmolů)]

Teplota tání: 107 až 108 °C. Pro $C_{29}H_{29}NO_4$ vypočteno: 76,46 % C, 6,42 % H, 3,07 % N; nalezeno: 76,45 % C, 6,54 % H, 3,06 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,87 (3 H, d, J = 7,2 Hz), 0,94 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,05 až 2,23 (1 H, m), 3,93 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,05 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 5,21 (2 H, s), 7,13 až 7,50 (12 H, m), 8,03 (1 H, d, J = 2,2 Hz).

3) 7-(Benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina (11,21 g, 74,9 %) jako amorfní pevná látka [syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 154(4) z ethylesteru 7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl--1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (15,94 g, 35 mmolů]

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,8 Hz), 2,14 až 2,28 (1 H, m), 4,01 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 5,15 (2 H, s), 7,11 až 7,48 (12 H, m), 7,66 (1 H, d, J = 1,8 Hz).

4) 7-(Benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (9,31 g, 90,1 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 154(5) ze 7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (10,69 g, 25 mmolů)]

Teplota tání: 125 až 126 °C. Pro $C_{27}H_{27}NO_3.0,5\ H_2O$ vypočteno: 76,75 % C, 6,68 % H, 3,32 % N; nalezeno: 76,36 % C, 6,46 % H, 3,24 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 2,05 (1 H, bs), 2,20 až 2,34 (1 H, m), 4,25 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,46 (2 H, d, J = 3,6 Hz), 5,11 (2 H, s), 6,92 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,11 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,29 až 7,56 (10 H, m), 7,91 (1 H, d, J = 2,6 Hz).

5) 7-(Benzyloxy)-3-(chlormethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (7,44 g, 86,2 %) jako olej [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 154(6) ze 7-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu (8,27 g, 20 mmolů)]

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 2,16 až 2,31 (1 H, m), 4,20 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,42 (2 H, s), 5,20 (2 H, s), 6,96 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 až 7,54 (11 H, m), 8,01 (1 H, d, J = 2,8 Hz).

6) 2-{[7-(Benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl}-1H--isoindol-1,3(2H)-dion (8,74 g, 94,8 %) jako amorfní pevná látka [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 154(7) ze 7-(benzyloxy)-3-(chlormethyl)--2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu (7,34 g, 17 mmolů)]

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,17 až 2,31 (1 H, m), 4,08 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,78 (2 H, s), 5,19 (2 H, s), 6,92 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,17 (1

H, dd, J = 2,8 a 9,0 Hz), 7,21 až 7,49 (10 H, m), 7,66 až 7,78 (4 H, m), 7,98 (1 H, d, J = 2,8 Hz).

7) *terc*-Butyl-[[7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (7,56 g, 92,2 %) ve formě krystalů [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 154(8) ze 2-{[7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl--1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (8,68 g, 16 mmolů)]

Teplota tání: 181 až 182 °C. Pro $C_{32}H_{36}N_2O_4$ vypočteno: 74,97 % C, 7,08 % H, 5,46 % N; nalezeno: 74,94 % C, 7,14 % H, 5,31 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,8 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,20 až 2,31 (1 H, m), 4,08 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 ((2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,55 (1 H, bs), 5,16 (2 H, s), 6,89 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (1 H, dd, J = 2,8 a 8,8 Hz), 7,24 až 7,55 (10 H, m), 7,96 (1 H, d, J = 2,8 Hz).

8) 3-(Aminomethyl)-7-(benzyloxy)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon ve formě hydrochloridu (0,21 g, 95,5 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 214(3) z *terc*-butyl-[[7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,26 g, 0,5 mmolu)]

Teplota tání: 242 až 243 °C. Pro $C_{27}H_{29}N_2O_2Cl$ vypočteno: 72,23 % C, 6,51 % H, 6,24 % N; nalezeno: 71,99 % C, 6,54 % H, 6,05 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,19 (1 H, m), 3,85 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 4,09 (2 H, s), 5,26 (2 H, s), 6,85 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 až 7,57 (11 H, m), 7,85 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 8,58 (3 H, bs).

Příklad 269

3-(Aminomethyl)-7-hydroxy-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[(7-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (5,75 g, 97,3 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného

způsobu v příkladu 154(9) z *terc*-butyl-[[7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (7,14 g, 14 mmolů)]

Teplota tání: 232 až 233 °C. Pro $C_{25}H_{30}N_2O_4$ vypočteno: 71,07 % C, 7,16 % H, 6,63 % N; nalezeno: 70,81 % C, 7,22 % H, 6,35 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,21 až 2,35 (1 H, m), 4,11 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,52 (1 H, bs), 6,91 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,16 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,23 až 7,28 (2 H, m), 7,44 až 7,55 (3 H, m), 8,52 (1 H, d, J = 2,8 Hz), 8,90 (1 H, s).

2) 3-(Aminomethyl)-7-hydroxy-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,17 g, 94,4 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 214(3) z *terc*-butyl-[(7-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,21 g, 0,5 mmolu)]

Teplota tání: 259 až 261 °C. Pro $C_{20}H_{23}N_2O_2Cl.0,25\ H_2O$ vypočteno: 66,11 % C, 6,52 % H, 7,71 % N; nalezeno: 66,00 % C, 6,51 % H, 7,53 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,00 až 2,16 (1 H, m), 3,85 (2 H, s), 4,05 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1 H, dd, J = 2,8 a 8,8 Hz), 7,35 až 7,39 (2 H, m), 7,47 až 7,60 (2 H, m), 7,68 (1 H, d, J = 2,8 Hz), 8,48 (3 H, bs), 10,27 (1 H, bs).

Příklad 270

3-(Aminomethyl)-7-ethoxy-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[(7-ethoxy-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,39 g, 86,7 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 154(10) z *terc*-butyl-[(7-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,42 g, 1 mmol) a 2-jodethanu (0,12 ml, 1,5 mmolu)]

Teplota tání: 163 až 164 °C. Pro $C_{27}H_{34}N_2O_4$ vypočteno: 71,97 % C, 7,61 % H, 6,22 % N; nalezeno: 71,67 % C, 7,41 % H, 6,28 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9 H, s), 1,44 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,19 až 2,35 (1 H, m), 4,06 až 4,21 (6 H, m), 4,48 (1 H, bs), 6,88 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,09 (1 H, dd, J = 2,7 a 9,0 Hz), 7,23 až 7,27 (2 H, m), 7,46 až 7,53 (3 H, m), 7,86 (1 H, d, J = 2,6 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-7-ethoxy-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,18 g, 66,7 %) ve formě krystalů [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 214(3) z *terc*-butyl-[(7-ethoxy-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,32 g, 0,7 mmolu)]

Teplota tání: 154 až 155 °C. Pro $C_{22}H_{27}N_2O_2Cl.0,25\ H_2O$ vypočteno: 67,51 % C, 7,08 % H, 7,16 % N; nalezeno: 67,30 % C, 7,04 % H, 7,10 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,37 (3 H, t, J = 6,8 Hz), 2,01 až 2,19 (1 H, m), 3,86 (2 H, s), 4,07 až 4,20 (4 H, m), 6,83 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,27 (1 H, dd, J = 2,8 a 9,0 Hz), 7,37 až 7,41 (2 H, m), 7,54 až 7,57 (3 H, m), 7,73 (1 H, d, J = 2,8 Hz), 8,53 (3 H, s).

Příklad 271

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-7-(2-methoxyethoxy)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[[2-isobutyl-7-(2-methoxyethoxy)-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,34 g, 70,8 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 154(10) z *terc*-butyl-[(7-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,42 g, 1 mmol) a bromethyl-methyl-etheru (0,14 ml, 1,5 mmolu)]

Teplota tání: 124 až 125 °C. Pro $C_{28}H_{36}N_2O_5$ vypočteno: 69,98 % C, 7,55 % H, 5,83 % N; nalezeno: 69,81 % C, 7,37 % H, 5,96 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:

1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,19 až 2,35 (1 H, m), 3,45 (3 H, s), 3,74 až 3,80 (2 H, m), 4,08 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,19 až 4,27 (4 H, m), 4,51 (1 H, bs), 6,89 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (1 H, dd, J = 2,8 a 8,6 Hz), 7,19 až 7,27 (2 H, m), 7,47 až 7,52 (3 H, m), 7,86 (1 H, d, J = 2,8 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-7-(2-methoxyethoxy)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako hydrochlorid (0,21 g, 84,0 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 214(3) z *terc*-butyl-[[2-isobutyl-7-(2-methoxyethoxy)-1-oxo-4-fenyl--1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,28 g, 0,6 mmolu)]

Teplota tání: 148 až 149 °C. Pro $C_{23}H_{29}N_2O_3Cl.0,5\ H_2O$ vypočteno: 64,85 % C, 7,10 % H, 6,58 % N; nalezeno: 65,25 % C, 7,21 % H, 6,73 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 1,99 až 2,21 (1 H, m), 3,31 (3 H, s), 3,63 až 3,69 (2 H, m), 3,86 (2 H, s), 4,07 až 4,10 (2 H, m), 4,22 (2 H, s), 6,84 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 7,28 až 7,40 (3 H, m), 7,54 až 7,62 (3 H, m), 7,74 (1 H, s), 8,56 (3 H, s).

Příklad 272

2-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-7-isochinolinyl]oxy}acetamid jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[[7-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,19 g, 40,4 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 154(10) z *terc*-butyl-[(7-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,42 g, 1 mmol) a 2-jodacetamidu (0,27 g, 1,5 mmolu)]

Teplota tání: 211 až 212 °C. Pro $C_{27}H_{33}N_3O_5$ vypočteno: 67,62 % C, 6,94 % H, 8,76 % N; nalezeno: 67,38 % C, 6,69 % H, 8,87 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,18 až 2,34 (1 H, m), 4,08 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,20 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,51 (1 H, bs), 4,58 (2 H, s), 5,86 (1 H, bs), 6,57 (1 H, bs),

6,94 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 až 7,27 (2 H, m), 7,49 až 7,52 (3 H, m), 7,90 (1 H, s).

2) 2-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-7-isochinolinyl]oxy}acetamid jako hydrochlorid (0,11 g, 91,2 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 214(3) z *terc*-butyl-[[7-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,14 g, 0,3 mmolu)]

Teplota tání: 244 až 245 °C. Pro $C_{22}H_{26}N_3O_3Cl.1,75\ H_2O$ vypočteno: 59,06 % C, 6,65 % H, 9,39 % N; nalezeno: 59,21 % C, 6,52 % H, 9,33 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,99 až 2,19 (1 H, m), 3,85 (2 H, d, J = 4,2 Hz), 4,09 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,58 (2 H, s), 6,85 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1 H, dd, J = 2,6 a 8,8 Hz), 7,36 až 7,41 (2 H, m), 7,56 až 7,60 (3 H, m), 7,69 (1 H, bs), 7,72 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 8,64 (3 H, s).

Příklad 273

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-7-isochinolinkarboxamid jako hydrochlorid

1) *terc*-Butyl-[(2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-7-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (5,01 g, 90,4 %) jako amorfní pevná látka [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 155(1) z *terc*-butyl-[(7-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (4,22 g, 10 mmolů)]

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,20 až 2,29 (1 H, m), 4,09 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,46 (1 H, bs), 7,06 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,22 až 7,27 (2 H, m), 7,36 (1 H, dd, J = 2,7 a 9,0 Hz), 7,42 až 7,56 (3 H, m), 8,34 (1 H, d, J = 2,7 Hz).

2) Methylester 3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-7-isochinolinkarboxylové kyseliny (3,11 g, 74,4 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 155(2) z *terc*-butyl-[(2-isobutyl-1-oxo--4-fenyl-7-trifluormethansulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (4,99 g, 9 mmolů)]

Teplota tání: 134 až 135 °C. Pro $C_{27}H_{32}N_2O_5$ vypočteno: 69,81 % C, 6,94 % H, 6,03 % N; nalezeno: 69,46 % C, 7,04 % H, 5,81 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,05 až 2,28 (1 H, m), 3,93 (3 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,61 (1 H, bs), 6,98 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,24 až 7,28 (2 H, m), 7,46 až 7,57 (3 H, m), 8,02 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,7 Hz), 9,10 (1 H, d, J = 1,8 Hz).

3) 3-{[(*terc*-Butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-7-isochinolinkarboxylová kyselina (2,49 g, 92,2 %) jako krystaly [syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 155(3) z methylesteru 3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-7-isochinolinkarboxylové kyseliny (2,79 g, 6 mmolů)]

Teplota tání: 246 °C. Pro $C_{26}H_{30}N_2O_5.0{,}25\ H_2O$ vypočteno: 68,62 % C, 6,76 % H, 6,16 % N; nalezeno: 68,88 % C, 6,83 % H, 5,87 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,38 (9 H, s), 2,12 až 2,26 (1 H, m), 3,91 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,99 (2 H, d, J = 4,2 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1 H, bs), 7,39 až 7,42 (2 H, m), 7,46 až 7,56 (3 H, m), 8,09 (1 H, dd, J = 2,0 a 8,8 Hz), 8,87 (1 H, d, J = 2,0 Hz).

4) *terc*-Butyl-[[7-(aminokarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]-methylkarbamát] (0,86 g, 95,6 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 155(4) ze 3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-7-isochinolinkarboxylové kyseliny (0,90 g, 2 mmoly)]

Teplota tání: 232 až 233 °C. Pro $C_{26}H_{31}N_3O_4.0,5\ H_2O$ vypočteno: 68,10 % C, 7,03 % H, 9,16 % N; nalezeno: 68,31 % C, 7,07 % H, 8,75 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,10 až 2,24 (1 H, m), 4,08 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,76 (1 H, bs), 5,96 (1 H, bs), 6,74 (1 H, bs), 7,02 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 až 7,30 (2 H, m), 7,45 až 7,56 (3 H, m), 8,05 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,6 Hz), 8,78 (1 H, d, J = 1,4 Hz).

5) 3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-7-isochinolinkarboxamid jako hydrochlorid (0,18 g, 94,7 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 155(5) z *terc*-butyl-[[7-(aminokarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl--1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,23 g, 0,5 mmolu)]

Teplota tání: 254 až 256 °C. Pro $C_{21}H_{24}N_3O_2Cl.H_2O$ vypočteno: 63,87 % C, 6,38 % H, 10,64 % N; nalezeno: 63,76 % C, 6,29 % H, 10,30 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,04 až 2,19 (1 H, m), 3,89 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 4,13 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,37 až 7,44 (2 H, m), 7,54 až 7,64 (4 H, m), 8,16 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,6 Hz), 8,30 (1 H, bs), 8,67 (3 H, bs), 8,85 (1 H, d, J = 1,8 Hz).

Příklad 274

3-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]propanamid jako hydrochlorid

1) Suspenze ethylesteru (E)-3-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1--oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-2-propenové kyseliny (0,90 g, 1,8 mmolu) a 5% paladia na uhlí (0,5 g) v ethanolu (10 ml) a tetrahydrofuranu (10 ml) se míchá pod atmosférou vodíku za teploty místnosti 2 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak ethylester 3-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo--4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)propanové kyseliny (0,82 g, 90,1 %) jako amorfní

pevná látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,19 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,18 až 2,29 (1 H, m), 2,51 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 2,90 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 4,01 až 4,12 (4 H, m), 4,19 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,40 (1 H, bs), 6,74 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,21 až 7,26 (2 H, m), 7,31 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 7,46 až 7,53 (3 H, m), 8,39 (1 H, d, J = 8,4 z).

2) K roztoku ethylesteru 3-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo--4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)propanové kyseliny (0,61 g, 1,2 mmolu) v tetrahydrofuranu (5 ml) a ethanolu (5 ml) se přidá 1N roztok hydroxidu sodného (3 ml). Výsledná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Výsledné krystaly byly překrystalovány ze směsi ethylacetátu s diisopropyletherem. Získá se tak 3-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)propanová kyselina (0,52 g, 91,2 %) jako krystaly. Teplota tání: 182 až 183 °C. Pro $C_{28}H_{34}N_2O_5$ vypočteno: 70,12 % C, 7,36 % H, 5,84 % N; nalezeno: 70,21 % C, 7,55 % H, 5,68 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,15 až 2,27 (1 H, m), 2,58 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 2,91 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 4,06 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,53 (1 H, bs), 6,76 (1 H, s), 7,22 až 7,25 (2 H, m), 7,31 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 až 7,52 (3 H, m), 8,37 (1 H, d, J = 8,8 Hz).

3) Roztok 3-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)propanové kyseliny (0,33 g, 0,7 mmolu), hydrochloridu 1-ethyl--3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (0,27 g, 1,4 mmolu) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,21 g, 1,4 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Výsledná reakční směs se nalije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(3-amino-3-oxopropyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,31 g, 93,9 %) jako

krystaly. Teplota tání: 239 až 240 °C. Pro $C_{28}H_{35}N_3O_4.0,25\ H_2O$ vypočteno: 69,76 % C, 7,42 % H, 8,72 % N; nalezeno: 69,54 % C, 7,41 % H, 8,58 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,13 až 2,29 (1 H, m), 2,43 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 2,92 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 4,05 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,54 (1 H, bs), 5,42 (2 H, bs), 6,75 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,21 až 7,30 (3 H, m), 7,21 až 7,30 (3 H, m), 7,46 až 7,57 (3 H, m), 8,33 až 8,37 (1 H, m).

4) 3-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]propanamid jako hydrochlorid (0,20 g, 95,3 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 214(3) z *terc*-butyl-[[6-(3-amino-3-oxopropyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,24 g, 0,5 mmolu)]

Teplota tání: 186 až 187 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,02 až 2,16 (1 H, m), 2,26 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,76 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 3,86 (2 H, s), 4,08 (2 H, s), 6,72 (1 H, s), 6,75 (1 H, bs), 7,29 (1 H, bs), 7,38 až 7,40 (2 H, m), 7,45 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 až 7,59 (3 H, m), 8,25 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,57 (3 H, bs).

Příklad 275

2-(2-{[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy}ethyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion jako hydrochlorid

K roztoku *terc*-butyl-[(4-butoxy-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (2,09 g, 5 mmolů), N-(2-hydroxyethyl)ftalimidu (1,15 g, 6 mmolů) a tributylfosfinu (2,5 ml, 10 mmolů) v tetrahydrofuranu (30 ml) se přidá 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin (2,52 g, 10 mmolů) a získaná směs se míchá 6 hodin za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu. Výsledné krystaly byly rozpuštěny v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje

ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-(2-{[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]oxy}ethyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion ve formě hydrochloridu (0,14 g, 93,3 %) jako krystaly. Teplota tání: 176 až 177 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,86 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 až 1,64 (2 H, m), 1,77 až 2,06 (3 H, m), 3,88 až 3,94 (4 H, m), 4,04 (2 H, t, J = 5,5 Hz), 4,15 (2 H, s), 4,41 (2 H, t, J = 5,5 Hz), 7,05 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,14 (1 H, dd, J = 2,4 a 9,0 Hz), 7,82 až 7,92 (4 H, m), 8,15 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,53 (3 H, bs).

Příklad 276

3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]propanamid jako hydrochlorid

1) Ethylester 3-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo--1,2-dihydro-6-isochinolinyl)propanové kyseliny (0,68 g, 88,3 %) jako olej [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 274(1) z ethylesteru (E)-3-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-2-propenové kyseliny (0,77 g, 1,5 mmolu)]

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,24 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,49 až 1,68 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 2,70 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 3,11 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 3,86 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,10 (2 H, bs), 4,14 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,58 (2 H, s), 4,62 (1 H, bs), 7,35 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,2 Hz), 7,51 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,33 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) 3-(3-{[(*terc*-Butoxykarbonyl)amino]methyl}-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro--6-isochinolinyl)propanová kyselina (0,40 g, 90,9 %) jako krystaly [syntetizovaná podle způsobu podobného způsobu v příkladu 274(2) z ethylesteru 3-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)propanové kyseliny (0,46 g, 0,9 mmolu)]

^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (9 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,46 až 1,67 (2 H, m), 1,79 až 1,92 (2 H, m), 2,77 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 3,11 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 3,84 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,57 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,75 (1 H, bs), 7,34 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,5 Hz), 7,52 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,32 (1 H, d, J = 8,5 Hz).

3) *terc*-Butyl-[[6-(3-amino-3-oxopropyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,19 g, 86,4 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 274(3) ze 3-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)propanové kyseliny (0,22 g, 0,45 mmolu)]

Teplota tání: 87 až 88 °C. Pro $C_{27}H_{41}N_3O_5$ vypočteno: 66,50 % C, 8,47 % H, 8,62 % N; nalezeno: 66,25 % C, 8,35 % H, 8,54 % N. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,52 až 1,72 (2 H, m), 1,80 až 1,94 (2 H, m), 2,60 (2 H, t, J = 7,7 Hz), 3,13 (2 H, t, J = 7,7 Hz), 3,86 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,56 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,73 (1 H, bs), 5,50 (2 H, bs), 7,32 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,52 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

4) 3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]propanamid ve formě hydrochloridu (0,11 g, 91,7 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 274(4) z *terc*-butyl-[[6-(3-amino-3-oxopropyl)-4--butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,14 g, 0,3 mmolu)]

Teplota tání: 151 až 153 °C. Pro $C_{27}H_{41}N_3O_5Cl$ vypočteno: 66,50 % C, 8,47 % H, 8,62 % N; nalezeno: 66,25 % C, 8,35 % H, 8,54 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,51 až 1,62 (2 H, m), 1,78 až 1,91 (2 H, m), 2,46 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 3,00 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 3,93 (2 H, t, J = 6,1 Hz), 4,08 (2 H, bs), 4,23 (2 H, d, J = 4,0 Hz), 6,82 (1 H, bs), 7,44 (1 H, bs), 7,47 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,58 (1 H, s), 8,17 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,53 (3 H, bs).

Příklad 277

[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]acetonitril jako hydrochlorid

1) K roztoku p-toluensulfonylmethyl-isokyanidu (0,94 g, 4,8 mmolu) v 1,2-dimethoxyethanu (20 ml) se přidá *terc*-butoxid draselný (0,90 g, 8 mmolů) a *terc*-butyl-[(4--butoxy-6-formyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (1,78 g, 4 mmoly) při -70 °C. Získaná směs se míchá 1 hodinu při -70 °C. K této směsi se přidá methanol (30 ml) a výsledná směs byla vařena pod zpětným chladičem 30 minut. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[4-butoxy-6-(kyanomethyl)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinyl]methylkarbamát] (0,66 g, 36,3 %) jako amorfní pevná látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,51 až 1,66 (2 H, m), 1,82 až 1,92 (2 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,92 (2 H, s), 4,18 (2 H, bs), 4,58 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 4,72 (1 H, bs), 7,40 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 7,70 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,40 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) [3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]acetonitril ve formě hydrochloridu (0,10 g, 90,9 %) jako krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 214(3) z *terc*-butyl-[[4-butoxy-6-(kyanomethyl)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,14 g, 0,3 mmolu)].

Teplota tání: 169 až 171 °C. Pro $C_{21}H_{30}N_3O_2Cl.0{,}25\ H_2O$ vypočteno: 63,62 % C, 7,73 % H, 10,60 % N; nalezeno: 63,70 % C, 7,85 % H, 10,59 % N. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,52 až 1,63 (2 H, m), 1,80 až 1,91 (2 H, m), 3,94 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,26 (2 H, bs), 4,33 (2 H, s), 7,57 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,0 Hz), 7,78 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,54 (3 H, bs).

Příklad 278

2-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]acetamid ve formě hydrochloridu

1) K roztoku *terc*-butyl-[[4-butoxy-6-(kyanomethyl)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3--isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,45 g, 1 mmol) v ethanolu (20 ml) se přidá roztok hydroxidu draselného (0,40 g, 10 mmolů) ve vodě (5 ml). Tato směs byla vařena pod zpětným chladičem 10 hodin. Reakční směs byla nalita do vody, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak surová amorfní pevná látka. Roztok této amorfní pevné látky, hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (0,19 g, 1 mmol) a amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,15 g, 1 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Výsledná reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,13 g, 54,2 %) jako krystaly. Teplota tání: 197 až 198 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,46 až 1,64 (2 H, m), 1,80 až 1,90 (2 H, m), 3,74 (2 H, s), 3,87 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 4,14 (2 H, bs), 4,57 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,71 (1 H, bs), 5,47 (1 H, bs), 5,54 (1 H, bs), 7,40 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,0 Hz), 7,60 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

2) *terc*-Butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (95 mg, 0,2 mmolu) se rozpustí v roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (5 ml). Tento roztok se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Reakce se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje ze směsi methanolu s diisopropyletherem. Získá se tak 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2--dihydro-6-isochinolinyl]acetamid ve formě hydrochloridu (75 mg, 91,5 %) jako

krystaly. Teplota tání: 163 až 165 °C. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (9 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,5 Hz), 1,52 až 1,59 (2 H, m), 1,80 až 1,90 (2 H, m), 3,61 (2 H, s), 3,93 (2 H, s), 4,02 (2 H, bs), 4,24 (2 H, s), 7,03 (1 H, bs), 7,50 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (1 H, s), 7,69 (1 H, bs), 8,20 (1 H, d, J = 8,5 Hz).

Příklad 279

[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]acetonitril jako hydrochlorid

1) Ke směsi *terc*-butyl-[[6-(hydroxymethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,33 g, 0,75 mmolu), triethylaminu (0,18 ml, 1,1 mmolu), N,N,N',N'-tetramethylethylendiaminu (0,011 ml, 0,075 mmolu), toluenu (6 ml) a tetrahydrofuranu (6 ml) se přikape roztok methansulfonylchloridu (0,088 ml, 1,1 mmol) v toluenu (4 ml) za chlazení ledem. Tato směs se míchá za chlazení ledem 30 minut. Reakční směs se nalije do 0,1N kyseliny chlorovodíkové (50 ml) a extrahuje se ethylacetátem (50 ml). Extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Získá se tak (3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-6-yl)-methylester methansulfonové kyseliny (0,39 g, 100 %) jako bezbarvý prášek. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,15 až 2,30 (1 H, m), 2,91 (3 H, s), 4,09 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,45 (1 H, br), 5,18 (2 H, s), 6,93 (1 H, d, J = 1,0 Hz), 7,15 až 7,30 (2 H, m), 7,45 až 7,60 (4 H, m), 8,51 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) Ke směsi (3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-6-yl)methylesteru methansulfonové kyseliny (0,39 g, 0,75 mmolu) v acetonitrilu (5 ml) a tetrahydrofuranu (4 ml) se přidá trimethylsilylkyanid (0,15 ml, 1,1 mmolu) a roztok 1,0M tetrabutylammonium-fluoridu v tetrahydrofuranu (1,1 ml). Tato směs se pak 30 minut míchá při 80 °C. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethyl-

acetátem v poměru 5:2 (objemové díly)). Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(kyanomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,25 g, 75 %) jako bezbarvý olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6 H, d, J = 6,8 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,15 až 2,30 (1 H, m), 3,71 (2 H, s), 4,09 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,21 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,46 (1 H, br), 6,86 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,20 až 7,30 (2 H, m), 7,43 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 7,50 až 7,60 (3 H, m), 8,49 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

3) K roztoku *terc*-butyl-[[6-(kyanomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,13 g, 0,29 mmolu) v ethylacetátu (4 ml) se přidá ethylacetátový roztok (1 ml) 4N kyseliny chlorovodíkové a získaná směs se míchá za 12 hodin teploty místnosti. Reakce se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z diisopropyletheru. Produkt se promyje diisopropyletherem (5 ml x 2). Získá se tak [3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]acetonitril ve formě hydrochloridu (0,096 g, 88 %) jako světle-žlutý prášek. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,95 až 2,20 (1 H, m), 3,87 (2 H, bs), 4,06 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,13 (2 H, s), 6,85 až 6,95 (1 H, m), 7,35 až 7,45 (3 H, m), 7,50 až 7,65 (3 H, m), 8,36 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,43 (3 H, bs). Teplota tání: 142 až 144 °C.

Příklad 280

N-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-N'-methoxymočovina jako hydrochlorid

1) K roztoku 3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-6-karboxylové kyseliny (0,15 g, 0,33 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (5 ml) se přidá difenylfosforylazid (0,09 ml, 0,40 mmolu) a triethylamin (0,056 ml, 0,40 mmolu). Výsledná směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody (50 ml) a extrahována ethylacetátem (30 ml x 2). Organické vrstvy byly spojeny, promyty vodou (50 ml) a roztokem chloridu sodného (20 ml), vysušeny nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěny za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v toluenu (20 ml). Tento roztok byla zahříván 1 hodinu pod zpětným chladičem.

Reakční směs byla nechána ochladit na teplotu místnosti. K výsledné směsi se přidá směs hydrochloridu O-methylhydroxyaminu (0,088 g, 0,40 mmolu) a triethylaminu (0,056 ml, 0,40 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (2 ml). Získaná reakční směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti a potom se nalije do vody (100 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se dvakrát vytřepe ethylacetátem. Organické vrstvy se spojí, promyjí se 0,1M vodným roztokem kyseliny citronové (20 ml) a roztokem chloridu sodného (10 ml), vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 (objemové díly)). Získá se tak *terc*-butyl-[(2-isobutyl-6-{[(methoxyamino)karbonyl]amino}-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,13 g, 81 %) jako bezbarvý olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,20 až 2,35 (1 H, m), 3,74 (3 H, d, J = 0,6 Hz), 4,05 (2 H, d, J = 6,9 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,5 Hz), 4,59 (1 H, br), 6,95 (1 H, bs), 7,22 (1 H, br), 7,25 až 7,30 (3 H, m), 7,45 až 7,70 (4 H, m), 8,40 (1 H, d, J = 8,7 Hz).

(2) N-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-N'-methoxymočovina ve formě hydrochloridu (0,049 g, 46 %) jako světle-žlutý prášek [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 279 (3) z *terc*-butyl-[(2-isobutyl-6-{[(methoxyamino)karbonyl]amino}-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,12 g, 0,25 mmolu)]

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,00 až 2,20 (1 H, m), 3,55 (3 H, s), 3,83 (2 H, bs), 4,02 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 7,25 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,30 až 7,40 (2 H, m), 7,50 až 7,60 (3 H, m), 7,82 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,8 Hz), 8,21 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,39 (3 H, bs), 9,29 (1 H, s), 9,60 (1 H, s). Teplota tání: 297 až 299 °C.

Příklad 281

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinkarbohydrazid jako dihydrochlorid

1) Směs methylesteru 3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-6-karboxylové kyseliny (0,12 g, 0,27 mmolu) a monohydrátu hydrazinu (0,65 ml, 13 mmolu) v methanolu (6 ml) se míchá v zatavené zkumavce 2 hodiny při 75 °C. Reakční směs se zahustí a zbytek se překrystaluje ze směsi vody s methanolem. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(hydrazinokarbonyl)-2-isobutyl-1--oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,12 g, 96 %) jako bezbarvé krystaly. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,20 až 2,30 (1 H, m), 2,48 (3 H, br), 4,08 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,20 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,70 (1 H, br), 7,20 až 7,30 (3 H, m), 7,45 až 7,55 (3 H, m), 7,69 (1 H, d, J = 5,4 Hz), 8,43 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinkarbohydrazid ve formě dihydrochloridu (0,095 g, 95 %) jako světle-žlutý prášek [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 279 (3) z *terc*-butyl-[[6-(hydrazinokarbonyl)--2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,11 g, 0,29 mmolu)]

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,00 až 2,20 (1 H, m), 3,88 (2 H, bs), 4,09 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 7,35 až 7,45 (3 H, m), 7,55 až 7,65 (3 H, m), 8,00 (1 H, dm, J = 8,4 Hz), 8,45 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,56 (3 H, bs), 11,62 (1 H, bs). Teplota tání: 291 až 292 °C.

Příklad 282

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon

1) Směs *terc*-butyl-[[6-(hydrazinokarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,23 g, 0,50 mmolu) a trimethylesteru orthooctové kyseliny (2,0 ml, 11 mmolů) v 1-butanolu (10 ml) byla vařena pod zpětným chladičem 20 minut. K reakční směsi se přidá 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (0,075 ml, 0,50 mmolu) a potom byla směs vařena pod zpětným chladičem 1 hodinu. Výsledná reakční směs byla zneutralizována kyselinou octovou (0,040 ml, 0,70 mmolu) a zahuštěna za sníženého tlaku. Zbytek se roztřepe mezi vodu (10 ml) a ethylacetát (30 ml). Organická vrstva byla promyta vodou a roztokem chloridu sodného, vysušena nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěna za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (objemové díly)). Získá se tak *terc*-butyl-[[2-isobutyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,22 g, 91 %) jako krystaly. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6 H, d, J = 7,2 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,15 až 2,35 (1 H, m), 2,57 (3 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,57 (1 H, br), 7,20 až 7,35 (2 H, m), 7,50 až 7,65 (4 H, m), 8,05 (1 H, dm, J = 8,4 Hz), 8,58 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz).

2) Směs *terc*-butyl-[[2-isobutyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,20 g, 0,41 mmolu) a 4N ethylacetátového roztoku kyseliny chlorovodíkové (4 ml) se míchá 17 hodin za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí a zbytek byl promyt diisopropyletherem (5 ml x 2). Získá se tak světle-žlutý prášek. Tento prášek se přidá k vodnému nasycenému hydrogenuhličitanu sodnému (30 ml). Výsledná směs se extrahuje směsí ethylacetátu s tetrahydrofuranem (1: 1, objemové díly, 50 ml x 2). Organické vrstvy se spojí, promyjí se roztokem chloridu sodného (25 ml), vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu

(eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 20:1 (objemové díly)) a odparek se překrystaluje ze směsi hexanu s ethylacetátem. Získá se tak 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon (0,11 g, 72 %) jako světle-žluté krystaly. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,15 až 2,40 (1 H, m), 2,57 (3 H, s), 3,69 (2 H, bs), 4,24 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 7,25 až 7,35 (2 H, m), 7,45 až 7,60 (3 H, m), 7,62 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,05 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,59 (1 H, d, J = 8,4 Hz). Teplota tání: F179 až 181 °C.

Příklad 283

2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]acetamid jako hydrochlorid

1) Směs *terc*-butyl-[[6-(kyanomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,13 g, 0,29 mmolu), 2N roztoku hydroxidu draselného (5 ml) a ethanolu (5 ml) byla vařena pod zpětným chladičem 4 hodiny. Reakční směs byla zředěna 0,1N roztokem hydroxidu sodného (100 ml) a promyta ethylacetátem (20 ml x 2). Vodná vrstva byla oddělena, okyselena 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem (100 ml x 2). Organické vrstvy se spojí, promyjí se roztokem chloridu sodného (20 ml), vodným nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (50 ml) a roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Získá se tak (3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}--2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-6-yl)octová kyselina (0,36 g, 87 %) jako světle-žlutý olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,15 až 2,35 (1 H, m), 3,60 (2 H, s), 3,95 až 4,25 (4 H, m), 4,48 (1 H, br), 6,81 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 7,10 až 7,30 (3 H, m), 7,38 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,45 až 7,55 (2 H, m), 8,40 (1 H, dm, J = 7,5 Hz).

2) Směs (3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydroisochinolin-6-yl) octové kyseliny (0,15 g, 0,32 mmolu), amoniové soli 1-hydroxybenzotriazolu (0,074 g, 0,48 mmolu) a hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopro-

pyl)karbodiimidu (0,093 g, 0,48 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se míchá za teploty místnosti 17 hodin. Tato reakční směs se nalije do 0,1N vodného roztoku kyseliny citronové (50 ml) a extrahuje se ethylacetátem (25 ml x 2). Organické vrstvy se spojí, promyjí se 0,1N vodným roztokem kyseliny citronové (50 ml), vodným nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (50 ml) a roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce ethylacetátem). Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,12 g, 81 %) jako bezbarvé krystaly. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,15 až 2,30 (1 H, m), 3,54 (2 H, s), 4,00 až 4,25 (4 H, m), 4,44 (1 H, br), 5,31 (2 H, br), 6,82 (1 H, m), 7,20 až 7,30 (2 H, m), 7,35 až 7,55 (4 H, m), 8,46 (1 H, dm, J = 8,0 Hz).

3) 2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]acetamid ve formě hydrochloridu (0,090 g, 90 %) jako světle-žluté krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 279 (3) z *terc*-butyl-[[6-(2-amino-2-oxoethyl)--2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,11 g, 0,25 mmolu)]

^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,10 až 2,30 (1 H, m), 3,52 (2 H, s), 4,05 až 4,20 (4 H, m), 7,00 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 7,35 až 7,45 (2 H, m), 7,50 až 7,65 (5 H, m), 8,37 (1 H, d, J = 8,0 Hz). Teplota tání: 231 až 233 °C.

Příklad 284

2-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]methyl}-1H--isoindol-1,3(2H)-dion jako hydrochlorid

1) K roztoku (3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo--1,2-dihydro-6-isochinolinyl)methylesteru methansulfonové kyseliny (1,1 g, 2,11 mmolu) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se přidá ftalimid draselný (0,47 g, 2,5 mmolu) a

tato směs se míchá za teploty místnosti 17 hodin. Reakční směs byla nalita do vody (200 ml) a extrahována ethylacetátem (100 ml x 2). Organické vrstvy se spojí, promyjí se 0,2N kyselinou chlorovodíkovou (100 ml), vodným nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (50 ml) a roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 5:2 (objemové díly)). Získá se tak *terc*-butyl-[{6-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,99 g, 84 %) jako bezbarvé krystaly. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,10 až 2,30 (1 H, m), 4,05 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,20 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,42 (1 H, br), 4,80 (2 H, s), 6,90 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 7,15 až 7,25 (2 H, m), 7,35 až 7,45 (4 H, m), 7,65 až 7,75 (2 H, m), 7,75 až 7,85 (2 H, m), 8,40 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

(2) 2-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]methyl}--1H-isoindol-1,3(2H)-dion ve formě hydrochloridu (0,10 g, 100 %) jako bezbarvý prášek [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 279 (3) z *terc*-butyl-[{6-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamátu] (0,11 g, 0,20 mmolů)]

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,95 až 2,20 (1 H, m), 3,87 (2 H, bs), 4,04 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,77 (2 H, s), 6,65 až 6,75 (1 H, m), 7,25 až 7,30 (2 H, m), 7,35 až 7,45 (3 H, m), 7,52 (1 H, dm, J = 8,2 Hz), 7,87 (4 H, s), 8,29 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,31 (3 H, bs). Teplota tání: 196 až 199 °C.

Příklad 285

N-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]methyl}acetamid jako hydrochlorid

1) Směs *terc*-butyl-[{6-[(1,3-dioxo-1,2-dihydro-2S-isoindol-2-yl)methyl)]]-2-isobutyl-1--oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-isochinolin-3-yl}methylkarbamátu] (0,85 g, 1,5 mmolu) a mo-

nohydrátu hydrazinu (0,6 ml, 12 mmolů) v ethanolu (20 ml) a tetrahydrofuranu (10 ml) se míchá 17 hodin za teploty místnosti. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahustí. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu (50 ml) a získaný roztok se zfiltruje, aby se odstranil nerozpustný materiál. Filtrát byl zahuštěn. Získá se tak *terc*-butyl-[[6-(aminomethyl)--2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamát] (0,82 g) jako surový světle-žlutý olej. K roztoku tohoto surového oleje (0,16 g) v tetrahydrofuranu (2 ml) se přidá anhydrid kyseliny octové (0,034 ml, 0,36 mmolů). Výsledná směs se potom míchá za teploty místnosti 4 hodiny. Reakční směs byla promyta vodou (4 ml) a zahuštěna. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 4:1 (objemové díly)). Získá se tak *terc*-butyl-[{6-[(acetylamino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,090 g, 63 %) jako světle-žlutá pevná látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 1,96 (3 H, s), 2,25 až 2,35 (1 H, m), 4,06 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,38 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,59 (1 H, br), 5,84 (1 H, br), 6,76 (1 H, m), 7,20 až 7,55 (6 H, m), 8,38 (1 H, dm, J = 8,4 Hz).

2) N-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]methyl}acetamid ve formě hydrochloridu (0,068 g, 96 %) jako světle-žlutý prášek [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 279 (3) z *terc*-butyl-[{6-[(acetylamino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamátu] (0,082 g, 0,17 mmolu)]

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,75 (3 H, s), 1,95 až 2,20 (1 H, m), 3,87 (2 H, bs), 4,04 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,20 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 6,73 (1 H, s), 7,30 až 7,40 (2 H, m), 7,44 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 7,50 až 7,60 (3 H, m), 8,28 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,30 až 8,45 (4 H, m). Teplota tání: 134 až 139 °C.

Příklad 286

N-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]methyl}-2--methylpropanamid jako hydrochlorid

1) K roztoku surového *terc*-butyl-[[6-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,16 g) (příklad 286) v tetrahydrofuranu (2 ml) se přidá isobutyrylchlorid (0,038 ml, 0,36 mmolu) a triethylamin (0,050 ml, 0,36 mmolu). Výsledná směs se míchá 4 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs byla promyta vodou (4 ml) a zahuštěna. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 4:1 (objemové díly)). Získá se tak *terc*-butyl-[{2-isobutyl-6-[(isobutyrylamino)methyl]-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,11 g, 75 %) jako světle-žlutá pevná látka. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,15 až 2,35 (2 H, m), 4,06 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,20 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,41 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 4,58 (1 H, br), 5,79 (1 H, br), 6,77 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 7,20 až 7,60 (6 H, m), 8,38 (1 H, dm, J = 8,2 Hz).

2) N-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]methyl}--2-methylpropanamid ve formě hydrochloridu (0,091 g, 98 %) jako světle-žlutý prášek [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 279 (3) z *terc*-butyl-[{2-isobutyl-6-[(isobutyrylamino)methyl]-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamátu] (0,11 g, 0,21 mmolu)]

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,86 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,95 až 2,35 (2 H, m), 3,84 (2 H, bs), 4,06 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,24 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 6,75 (1 H, s), 7,30 až 7,40 (2 H, m), 7,43 (1 H, dd, J = 1,0 a 8,4 Hz), 7,45 až 7,60 (3 H, m), 8,27 (1 H, bs), 8,27 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (3 H, bs). Teplota tání: 189 až 191 °C.

Příklad 287

Ethyl-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]methylkarbamát] jako hydrochlorid

1) K roztoku surového *terc*-butyl-[[6-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,16 g) (příklad 286) v tetrahydrofuranu (2 ml) se přidá ethylester chlormravenčí kyseliny (0,035 ml, 0,36 mmolu) a triethylamin (0,050 ml, 0,36 mmolu) a tato směs se míchá 4 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs byla promyta vodou (4 ml) a zahuštěna. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 4:1 (objemové díly)). Získá se tak ethyl-[(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl--1,2-dihydro-6-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,13 g, 87 %) jako světle-žlutý prášek. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,21 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,42 (9 H, s), 2,15 až 2,35 (1 H, m), 4,07 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,09 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,31 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,49 (1 H, br), 4,96 (1 H, br), 6,79 (1 H, s), 7,20 až 7,55 (6 H, m), 8,42 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) Ethyl-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]methylkarbamát] ve formě hydrochloridu (0,092 g, 88 %) jako bezbarvý prášek [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 279 (3) z ethyl-[(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,12 g, 0,24 mmolu)]

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,11 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,00 až 2,20 (1 H, m), 3,86 (2 H, bs), 3,91 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,07 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,13 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 6,77 (1 H, s), 7,30 až 7,40 (2 H, m), 7,45 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,2 Hz), 7,50 až 7,60 (3 H, m), 7,64 (1 H, d, J = 6,0 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,55 (3 H, bs). Teplota tání: 184 až 187 °C.

Příklad 288

N-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]methyl}methansulfonamid jako hydrochlorid

1) K roztoku surového *terc*-butyl-[[6-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,16 g) (příklad 285) v tetrahydrofuranu (2 ml) se přidá methansulfonylchlorid (0,028 ml, 0,36 mmolu) a triethylamin (0,050 ml, 0,36 mmolu) a získaná směs se míchá 4 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs byla promyta vodou (4 ml) a zahuštěna. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 (objemové díly)). Získá se tak *terc*-butyl-[(2-isobutyl-6-{[(methylsulfonyl)amino]methyl}-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro--3-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,13 g, 84 %) jako světle-žlutý olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,15 až 2,35 (1 H, m), 2,80 (3 H, s), 4,07 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,20 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,29 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,52 (1 H, br), 4,71 (1 H, bt, J = 5,8 Hz), 6,86 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 7,20 až 7,30 (2 H, m), 7,44 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,0 Hz), 7,45 až 7,60 (3 H, m), 8,44 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

2) N-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]methyl}-methansulfonamid jako hydrochlorid (0,097 g, 100 %) jako světle-žlutý prášek [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 279 (3) z *terc*-butyl-[(2-isobutyl-6-{[(methylsulfonyl)amino]methyl}-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,11 g, 0,21 mmolu)]

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,95 až 2,20 (1 H, m), 2,80 (3 H, s), 3,86 (2 H, bs), 4,07 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,14 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 6,88 (1 H, s), 7,35 až 7,45 (2 H, m), 7,50 až 7,65 (4 H, m), 7,63 (1 H, t, J = 6,2 Hz), 8,32 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,55 (3 H, bs). Teplota tání: 117 až 120 °C.

Příklad 289

3,6-bis(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon jako dihydrochlorid

1) K roztoku surového *terc*-butyl-[[6-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl]methylkarbamátu] (0,16 g) (příklad 286) v tetrahydrofuranu (2 ml) se přidá di-*terc*-butyl-dikarbonát (0,086 ml, 0,36 mmolu) a tato směs se míchá za teploty místnosti 4 hodiny. Reakční směs byla promyta vodou (4 ml) a zahuštěna. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 4:1 (objemové díly)). Získá se tak *terc*-butyl-[(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)methylkarbamát] (0,14 g, 93 %) jako bezbarvý prášek. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,39 (9 H, s), 1,42 (9 H, s), 2,15 až 2,35 (1 H, m), 4,07 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,26 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,45 (1 H, br), 4,81 (1 H, br), 6,81 (1 H, d, J = 1,1 Hz), 7,20 až 7,30 (2 H, m), 7,30 až 7,40 (1 H, m), 7,45 až 7,55 (3 H, m), 8,42 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

2) 3,6-bis(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinon ve formě dihydrochloridu (0,080 g, 76 %) jako bezbarvý prášek [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 279 (3) z *terc*-butyl-[(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)methylkarbamátu] (0,14 g, 0,26 mmolu)]

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,95 až 2,20 (1 H, m), 3,85 (2 H, bs), 4,01 (2 H, bs), 4,10 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 7,02 (1 H, d, J = 1,0 Hz), 7,35 až 7,45 (2 H, m), 7,50 až 7,60 (3 H, m), 7,72 (1 H, dm, J = 8,4 Hz), 8,36 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,45 (3 H, bs), 8,62 (3 H, bs). Teplota tání: 282 až 285 °C.

Příklad 290

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-6-[5-(trifluormethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-1(2H)--isochinolinon jako dihydrochlorid

1) Směs ethylesteru trifluoroctové kyseliny (0,038 ml, 0,31 mmolu) monohydrátu hydrazinu (0,026 ml, 0,50 mmolu) v tetrahydrofuranu (3 ml) byla vařena pod zpětným chladičem v zatavené zkumavce 1 hodinu. Reakce se nechá ochladit na teplotu místnosti. Ke směsi se přidá diacetát *terc*-butyl-[{6-[amino(imino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo--4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamátu] (0,14 g, 0,25 mmolu) a hydroxid sodný (0,027 g, 0,55 mmolu) a výsledná směs byla vařena pod zpětným chladičem 3 hodiny. Reakční směs se roztřepe mezi vodu (10 ml) a ethylacetát (30 ml). Organická vrstva byla promyta vodou a roztokem chloridu sodného, vysušena nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěna za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 3:1 (objemové díly)). Získá se tak *terc*-butyl-[{2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-6-[5-(trifluormethyl)-1H--1,2,4-triazol-3-yl]-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamát] (0,074 g, 55 %) jako bezbarvý prášek. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 2,10 až 2,35 (1 H, m), 4,08 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 4,18 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 4,71 (1 H, br), 7,20 až 7,30 (3 H, m), 7,35 až 7,50 (4 H, m), 8,02 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,6 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 8,6 Hz).

2) 3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-6-[5-(trifluormethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-1(2H)--isochinolinon ve formě dihydrochloridu (0,063 g, 100 %) jako žluté krystaly [syntetizovaný podle způsobu podobného způsobu v příkladu 279 (3) z *terc*-butyl-[{2-isobutyl-1--oxo-4-fenyl-6-[5-(trifluormethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamátu] (0,065 g, 0,12 mmolu)]

^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,72 (1 H, br), 2,05 až 2,20 (1 H, m), 3,88 (2 H, bs), 4,09 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,40 až 7,50 (2 H, m), 7,55

až 7,70 (4 H, m), 8,23 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,50 (3 H, bs), 8,52 (1 H, d, J = 8,4 Hz). Teplota tání: 140 až 143 °C.

Příklad 291

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamidin jako dihydrochlorid

Tato sloučenina byla syntetizována podle způsobu podobného způsobu v příkladu 279 (3) z diacetátu *terc*-butyl-[{6-[amino(imino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl--1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamátu]. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,00 až 2,20 (1 H, m), 3,90 (2 H, bs), 4,12 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 7,24 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,40 až 7,50 (2 H, m), 7,50 až 7,65 (3 H, m), 7,86 (1 H, dd, J = 1,6 a 8,4 Hz), 8,49 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,69 (3 H, bs), 9,26 (2 H, bs), 9,52 (2 H, bs). Teplota tání: 171 až 173 °C.

Příklad 292

Dihydrochlorid methylesteru 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro--6-isochinolinyl]-1H-imidazol-4-karboxylové kyseliny

1) Ke směsi *terc*-butyl-[{6-[amino(hydroxyimino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl--1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamátu] (0,47 g, 1,0 mmolu) a triethylaminu (0,17 ml, 1,2 mmolu) v ethylacetátu (10 ml) se přidá methylester kyseliny propionové (0,10 g, 1,2 mmolu) a tato směs se míchá 17 hodin za teploty místnosti. Reakční směs byla nalita do vody (5 ml) a organická vrstva byla oddělena. Organická vrstva byla vysušena nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěna za sníženého tlaku. K tomuto zbytku se přidá p-xylen (10 ml) a výsledná směs byla vařena pod zpětným chladičem 40 hodin. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem (100 ml) a získaný roztok byl promyt vodou, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí

hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 (objemové díly)). Získá se tak methylester 2-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-1H-imidazol-4-karboxylové kyseliny (0,22 g, 42 %) jako oranžový prášek. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,53 (9 H, s), 2,00 až 2,25 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 4,00 až 4,25 (4 H, m), 6,37 (1 H, br), 7,15 až 7,25 (1 H, m), 7,25 až 7,55 (7 H, m), 7,82 (1 H, dm, J = 8,4 Hz), 8,23 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) Roztok methylesteru 2-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-1H-imidazol-4-karboxylové kyseliny (0,10 g, 0,19 mmolu) v kyselině trifluoroctové (3 ml) se míchá 5 minut za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí a vyčistí se HPLC. Žádané frakce se zahustí a potom se k tomuto zbytku přidá 4N ethylacetátový roztok kyseliny chlorovodíkové (1 ml). Tato směs se zahustí a zbytek se překrystaluje ze směsi ethanolu s ethylacetátem (v poměru 10:1, objemové díly, 2 ml). Získá se tak methylester 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1H-imidazol-4-karboxylové kyseliny ve formě dihydrochloridu (0,050 g, 53 %) jako žlutý prášek. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,00 až 2,25 (1 H, m), 3,77 (3 H, s), 3,84 (2 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,40 až 7,50 (3 H, m), 7,55 až 7,65 (4 H, m), 7,90 (1 H, s), 8,20 (1 H, dd, J = 1,8 a 8,4 Hz), 8,43 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,51 (3 H, bs). Teplota tání: 266 až 270 °C.

Příklad 293

Hydrochlorid ethylesteru 3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]-1,2,4-oxadiazol-5-karboxylové kyseliny

1) Ke směsi *terc*-butyl-[{6-[amino(hydroxyimino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-3-isochinolinyl}methylkarbamátu] (0,23 g, 0,50 mmolu) a pyridinu (0,043 ml, 0,53 mmolu) v toluenu (20 ml) se přidá ethylester chloroxooctové kyseliny (0,059 ml, 0,53 mmolu). Získaná směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti a 1 hodinu při 80 °C. Reakční směs se roztřepe mezi vodu (50 ml) a ethylacetát (50 ml). Organická

vrstva byla promyta roztokem chloridu sodného, vysušena nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěna za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 20:1 až 1:3 (objemové díly)) a překrystalován ze směsi diisopropyletheru s ethylacetátem (v poměru 20:1, objemové díly, 5 ml). Získá se tak ethylester 3-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]-methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-1,2,4-oxadiazol-5-karboxylové kyseliny (0,13 g, 48 %) jako bezbarvé krystaly. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9 H, s), 1,47 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,15 až 2,35 (1 H, m), 4,11 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,45 až 4,60 (1 H, br), 4,54 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,25 až 7,35 (2 H, m), 7,50 až 7,60 (3 H, m), 7,74 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 8,17 (1 H, dd, J = 1,2 a 8,4 Hz), 8,60 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

2) Roztok ethylesteru 3-(3-{[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl)-1,2,4-oxadiazol-5-karboxylové kyseliny (0,070 g, 0,13 mmolu) v trifluoroctové kyselině (3 ml) se míchá 5 minut za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí a ke zbytku se přidá roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (3 ml). Tato směs se zahustí a zbytek se překrystaluje ze směsi diisopropyletheru s ethylacetátem a methanolem (15:40:1, objemové díly, 5 ml). Získá se tak hydrochlorid ethylesteru 3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinyl]--1,2,4-oxadiazol-5-karboxylové kyseliny (0,061 g, 100 %) jako bezbarvý prášek. ^{1}H-NMR spektrum (DMSO-d_6) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,34 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,00 až 2,20 (1 H, m), 3,90 (2 H, bs), 4,10 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 4,43 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,40 až 7,50 (2 H, m), 7,55 až 7,70 (4 H, m), 8,22 (1 H, dd, J = 1,4 a 8,4 Hz), 8,30 až 8,60 (3 H, br), 8,55 (1 H, d, J = 8,4 Hz). Teplota tání: 266 až 270 °C.

Referenční příklad 1

2-Benzoyl-4-brombenzoová kyselina

Směs benzenu (2,94 ml), o-dichlorbenzenu (20 ml) a chloridu hlinitého (5,87 g) se ochladí na 5 °C a po malých částech se přidá anhydrid kyseliny 5-bromftalové (5,0

g), přičemž se teplota směsi udržuje pod 10 °C. Tato směs se míchá 1 hodinu při asi 25 °C a potom 1 hodinu při 80 °C. Reakční směs se ochladí na asi 5 °C a přikape se ethylacetát (40 ml). Při teplotě pod 40 °C se přikape voda (20 ml). Organická vrstva se oddělí a přidá se 4N kyselina chlorovodíková (20 ml). Tato směs se míchá tak dlouho, dokud se sraženina nerozpustí. Organická vrstva se oddělí a promyje se vodou (20 ml). Rozpouštědlo se odpaří a ke zbytku se přidá toluen (30 ml) a ethylacetát (3 ml). Výsledná směs se zahřeje na 80 °C. Získaný roztok se během 30 minut ochladí na 25 °C. Vyloučené krystaly byly isolovány odfiltrováním. Krystaly byly zahřátím opět rozpuštěny ve směsi toluenu (30 ml) a ethylacetátu (1,5 ml) a získaný roztok se ochladí na 25 °C a potom na 5 °C. Vyloučené krystaly byly isolovány odfiltrováním a promyty toluenem. Získá se tak titulní sloučenina (2,81 g, výtěžek 41,8 %). ^{1}H-NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,41 až 7,46 (2 H, m), 7,51 až 7,60 (2 H, m), 7,69 až 7,72 (3 H, m), 7,94 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

Referenční příklad 2

Isobutylaminoacetonitril

Ke směsi isobutylaminu (180,3 g), triethylaminu (274,9 g) a ethylacetátu (900 ml) se během dvou hodin přikape bromacetonitril (304,8 g) za chlazení ledem při teplotě nižší než 30 °C. Teplota reakční směsi se upraví na 25 °C, reakční směs se míchá 3 hodiny a potom se promyje vodou (900 ml) a 10% roztokem chloridu sodného (900 ml). Rozpouštědlo se odpaří a získaný světle-žlutý olej se za sníženého tlaku předestiluje. Shromažďují se frakce s teplotou varu 82 °C při 1,33 kPa. Získá se tak titulní sloučenina (198,3 g). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,94 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,17 (1 H, br), 1,74 (1 H, m), 2,54 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,59 (2 H, s).

Experimentální příklad 1

1) Přípravek surového enzymového roztoku dipeptidylpeptidasy IV

Enzymová aktivita dipeptidylpeptidasy IV přítomné v buněčných liniích Caco-2 buněčné membrány odvozených od lidského adenokarcinomu tlustého střeva již byla popsána Yongem S. Chungem a spol. (*Cancer Reserch* **1985**, *45*, 2976 až 2982).

Roztok surového enzymu dipeptidylpeptidasy IV byl připraven z kultivovaných buněk Caco-2 (ATCC HTB-37). Buňky Caco-2 byly kultivovány v mediu D-MEM (vyrobené Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) obsahujícím 10 % FBS (plodového telecího sera (vyrobeného GIBCO)). Buněčný extrakt byl připraven tak, že se buňky získané odstraněním media vložily do 20mM fosforečnanového pufru (pH 7,5) obsahujícího 0,5 % Tritonu X-100, extrahovaly se 30 minut v ledové lázni a odstřeďováním při 1500 g po dobu 30 minut se oddělil supernatant získaný. Buněčný extrakt (22 ml) byl nanesen na kolonu Sephadexu G-200 (600 ml, vyrobený Pharmacia Corporation), ekvilibrován 20mM Tris-hydrochloridovým pufrem (pH 7,5) a eluován stejným pufrem. Eluát byl rozdělen na frakce po 10 ml, byla zjišťována enzymová aktivita a byly isolovány frakce o velikosti 190 ml až 280 ml (90 ml). Stejný pufr (260 ml) se přidá při ředění. Získá se tak roztok surového enzymu (14 mU/ml, tj. 14 milijednotek/ml, 350 ml). Jedna jednotka enzymové aktivity dipeptidylpeptidasy IV byla definována jako takové množství enzymu, které produkuje 1 μmol p-nitroanilinu z glycylprolyl-p-nitroanilidu během 1 minuty.

2) Stanovení inhibiční aktivity dipeptidylpeptidasy IV odvozené od Caco-2

Tato reakce se provádí způsobem podle Nagatsu a spol. (*Analytical Biochemistry*, **1976**, *74*, 466 až 467) použitím desky s 96 jamkami s plochým dnem při 37 °C.

N,N-Dimethylformamidový roztok (5 μl) obsahující testovanou sloučeninu se přidá ke směsi vody (25 μl), 1M Tris-hydrochloridového pufru (10 μl, pH 7,5) a 1mM vodného roztoku (50 μl) glycylprolyl-p-nitroanilidu (Gly-Pro-p-NA; vyrobený společností Backem AG). Připraví se tak smíchaný roztok. Roztok surového enzymu dipeptidylpeptidasy IV, odvozené od Caco-2 (10 μl) získaný ve shora uvedeném bodu ad 1), se přidá ke shora uvedenému směsnému roztoku a enzymová reakce nastartuje při 37 °C. Absorbance po 0 h a po 3 h byla měřena použitím čtečky mikrodesek (Multiskan Bichromatic; vyrobené firmou Labsystems) při vlnové délce 405 nm a bylo stanoveno zvýšení (ΔODs). Ve stejné době bylo stanoveno zvýšení (ΔODc) absorbance reakční směsi bez testované sloučeniny a zvýšení (ΔODb) absorbance reakční směsi bez testované sloučeniny a enzymu. Procenta inhibice enzymové aktivity dipeptidylpeptidasy IV byla vypočtena podle následujícího vzorce:

$$\{1-[(\Delta ODs-\Delta ODb)/(\Delta ODc-\Delta ODb)]\}.100$$

Inhibiční aktivita dipeptidylpeptidasy IV skupiny testovaných sloučenin je vyjádřena v hodnotách IC_{50} (μM) a je uvedena v tabulce 8.

Tabulka 8

testovaná sloučenin (příklad č.)	hodnota IC_{50} (μM)
95	0,28
109	0,36
112	0,25

Jak je shora uvedeno, sloučenina podle předloženého vynálezu má výbornou enzymovou aktivitu dipeptidylpeptidasy IV a je užitečná jako činidlo pro profylaxi nebo léčení diabetes a podobně.

Experimentální příklad 2

Stanovení inhibiční aktivity dipeptidylpeptidasy v krysí plasmě

Reakce se provádí způsobem podle Raymonda et al. (*Diabetes* **1998**, *47*, 1253 až 1258) použitím desky s 96 jamkami s plochým dnem při 30 °C. N,N-Dimethylformamidový roztok (1 μl) obsahující testovanou sloučeninu se přidá ke směsi vody (69 μl), 1M Tris-hydrochloridového pufru (10 μl, pH 7,5) a 1mM vodného roztoku Gly-Pro-p-N (100 μl). Vyrobí se tak směsný roztok. Plasma (20 μl) připravená z krve SD krys konvenčním způsobem se přidá ke shora uvedenému směsnému roztoku a enzymová reakce nastartuje při 30 °C. Absorbance po 0 h a po 1 h byla měřena použitím čtečky mikrodesek při vlnové délce 405 nm a bylo stanoveno zvýšení (ΔODs). Ve stejné době bylo stanoveno zvýšení (ΔODc) absorbance reakční směsi bez testované sloučeniny a zvýšení (ΔODb) absorbance reakční směsi bez testované sloučeniny a enzymu. Procenta inhibice enzymové aktivity dipeptidylpeptidasy IV byla vypočtena podle následujícího vzorce:

$$\{1-[(\Delta ODs-\Delta ODb)/(\Delta ODc-\Delta ODb)]\}.100$$

Inhibiční aktivita dipeptidylpeptidasy IV skupiny testovaných sloučenin je vyjádřena v hodnotách IC_{50} (μM) a je uvedena v tabulce 9.

Tabulka 9

Testovaná sloučenina (příklad č.)	hodnota IC_{50} (μM)
95	0,18
109	0,15
112	0,32

Jak je shora uvedeno, sloučenina podle předloženého vynálezu má výbornou enzymovou aktivitu dipeptidylpeptidasy IV a je užitečná jako činidlo pro profylaxi nebo léčení diabetes a podobně.

Experimentální příklad 3

Účinek snižování krevní glukosy a inzulinotropní účinek u krys

Krysí samičky Wistar (stáří 17 týdnů, 6 ve skupině) byly přes noc ponechány nalačno a byla jim odebrána krev z ocasní žíly. Byla změřena hladina glukosy v plasmě před podáním testované sloučeniny. Potom byla krysám použitím žaludeční trubičky orálně podána testovaná sloučenina (3 mg/kg tělesné hmotnosti/5 ml) suspendovaná v 0,5% methylcelulose. Test tolerance na orální glukosu (1 g/kg tělesné hmotnosti/5 ml) začal o 60 minut později. Krev byla odebrána 30 minut po počátečním podání glukosy. Byla měřena hladina glukosy v plasmě a hladina inzulinu v seru. Hladina glukosy v plasmě byla měřena použitím automatického analyzátoru (HITACHI 7070) a hladina inzulinu byla měřena použitím sestavy pro radioimmunoassay (obchodní značka: SHIONORIA inzulin kit (vyráběný firmou Shionogi & Co., Ltd.)).

Hladina glukosy v plasmě a hladina inzulinu skupiny testovaných sloučenin je vyjádřena v hodnotách (%) vzhledem ke kontrolní skupině a je uvedena v tabulce 10.

Tabulka 10

testovaná sloučenina (příklad č.)	hladina glukosy v plasmě (% ke kontrole)	hladina inzulinu (% ke kontrole)
95	82	188
109	73	205
112	76	255

Jak je shora uvedeno, sloučenina podle předloženého vynálezu má výborný účinek na snižování krevní glukosy a výborný inzulinotropní účinek a je užitečná jako činidlo pro profylaxi nebo léčení diabetes a podobně.

Formulační příklad 1

Výroba tobolek

1) sloučenina z příkladu 95	30 mg
2) prášek jemné celulosy	10 mg
3) laktosa	19 mg
4) stearát hořečnatý	1 mg
celkem	60 mg

Složky ad 1), 2), 3) a 4) se smíchají a naplní se do želatinových tobolek.

Formulační příklad 2

Výroba tablet

1) sloučenina z příkladu 95	30 g
2) laktosa	50 g
3) kukuřičný škrob	15 g
4) vápenatá sůl karboxymethylcelulosy	44 g
5) stearát hořečnatý	1 g
celkem pro 1000 tablet	140 g

Veškeré množství složek ad 1), 2) a 3) a 30 g složky ad 4) se prohněte s vodou, vysuší se ve vakuu a granuluje se. Granule se smíchají se 14 g složky ad 4) a 1 g složky ad 5) a směs se vylisuje na stroji pro lisování tablet. Získá se tak 1000 tablet obsahujících 30 mg sloučeniny z příkladu 95 v jedné tabletě.

Sloučenina a farmaceutické činidlo podle předloženého vynálezu vykazují vynikající aktivitu inhibovat peptidasy (s výhodou dipeptidylpeptidasu IV) a jsou užitečné jako činidlo pro profylaxi nebo léčení diabetes a podobně.

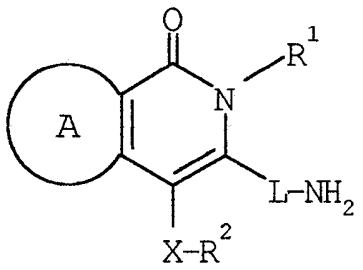
Tato přihláška je založena na patentových přihláškách č. 2001-27349, 2001-292388 a 2001-382232 podaných v Japonsku, jejichž obsahy jsou zde zahrnuty jako odkaz. Všechny zde citované odkazy, včetně patentů, patentových přihlášek a publikací, jsou zde celé zahrnuty jako odkazy.

28.1.03

2003-252

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I



(I)

v němž

kruh A znamená popřípadě substituovaný 5- až 10-členný aromatický kruh,

R^1 a R^2 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (kde R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu) a

L znamená dvojvaznou uhlovodíkovou skupinu,

nebo její sůl s výjimkou 3-(aminomethyl)-2,6,7-trimethyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu, 3-(aminomethyl)-2-methyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu, 3-(aminomethyl)-6-chlor-2-methyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu a 3-(aminomethyl)-2-isopropyl-4-fenyl-1(2H)-isochinolinonu.

2. Sloučenina podle nároku 1, v němž 5- až 10-členný aromatický kruh A znamená benzenový kruh.

3. Sloučenina podle nároku 1, v němž kruh A znamená 5- až 10-členný aromatický kruh popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z:

a) atomu halogenu,

b) nitroskupiny,

c) kyanové skupiny,

d) C_{1-3} alkylenedioxyskupiny,

e) C_{1-10} alkylové skupiny nebo C_{2-10} alkenylové skupiny, každé popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, karboxylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku, karbamoylové skupiny, kyanové skupiny, aminové skupiny, alkanoylaminové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku, alkylsulfonylaminové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku,

f) popřípadě substituované hydroxylové skupiny,

g) acylové skupiny,

h) popřípadě substituované aminové skupiny,

i) arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku,

j) popřípadě substituované thiolové skupiny a

k) popřípadě substituované heterocyklické skupiny.

4. Sloučenina podle nároku 1, v němž R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku.

5. Sloučenina podle nároku 1, v němž R^1 znamená alkylovou skupinu se 4 až 10 atomy uhlíku.

6. Sloučenina podle nároku 1, v němž X znamená vazbu nebo skupinu -O-.

7 Sloučenina podle nároku 1, v němž dvojvazná uhlovodíková skupinu L znamená alkylenovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku.

8. Sloučenina podle nároku 1, v němž R^2 znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu.

9. Sloučenina podle nároku 1, v němž R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku nebo aralkylovou skupinu se 7 až 13 atomy uhlíku, každou popřípadě s 1 až 3 substituenty vybranými z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, nitroskupiny, aminové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aromatickou heterocyklickou skupinu a cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku.

10. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-1,3-thiazol-4-karbonitril,
2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]--1,3-thiazol-4-karboxylová kyselina,
2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]--1,3-thiazol-4-karboxamid,
ethylester 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny,
(E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-2-propenamid,
(E)-3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]--2-propenamid,
3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamid,
2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]oxy]-acetamid
nebo jejich sůl.

11. Krystal 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-1,3-thiazol-4-karbonitrilu nebo jeho soli.

12. Krystal 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-1,3-thiazol-4-karboxamidu nebo jeho soli.

13. Krystal 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-1,3-thiazol-4-karboxamidu nebo jeho soli.

14. Krystal ethylesteru 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-1,3-thiazol-4-karboxylové kyseliny nebo jeho soli.

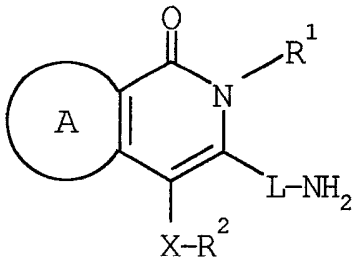
15. Krystal (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-2-propenamidu nebo jeho soli.

16. Krystal (E)-3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]-2-propenamidu nebo jeho soli.

17. Krystal 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isochinolinkarboxamidu nebo jeho soli.

18. Krystal 2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isochinolyl]oxy]acetamidu nebo jeho soli.

19. Farmaceutické činidlo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I



(I)

v němž

kruh A znamená popřípadě substituovaný 5- až 10-členný aromatický kruh,

R^1 a R^2 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

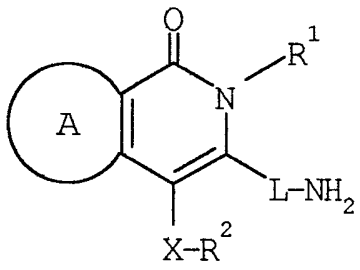
X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (kde R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu) a

L znamená dvojvaznou uhlovodíkovou skupinu,

nebo její sůl.

20. Farmaceutické činidlo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceutické činidlo podle nároku 19 v kombinaci s alespoň jedním členem vybraným z inzulinového přípravku, inzulin sensitizátoru, inhibitoru α-glukosidasy, biguanidu a inzulinového sekretagogu.

21. Činidlo pro profylaxi nebo léčení diabetes, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I



(I)

v němž

kruh A znamená popřípadě substituovaný 5- až 10-členný aromatický kruh,

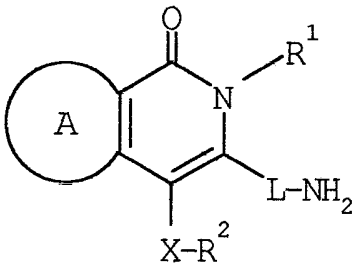
R^1 a R^2 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (kde R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu) a

L znamená dvojvaznou uhlovodíkovou skupinu,

její sůl nebo její proléčivo.

22. Činidlo pro profylaxi nebo léčení diabetických komplikací, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I



(I)

v němž

kruh A znamená popřípadě substituovaný 5- až 10-členný aromatický kruh,

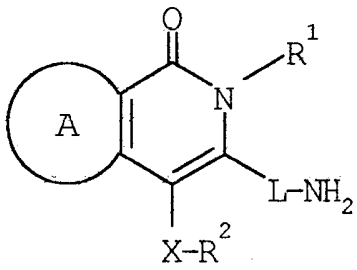
R^1 a R^2 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (kde R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu) a

L znamená dvojvaznou uhlovodíkovou skupinu,

její sůl nebo její proléčivo.

23. Činidlo pro profylaxi nebo léčení zhoršené tolerance glukosy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I



(I)

v němž

kruh A znamená popřípadě substituovaný 5- až 10-členný aromatický kruh,

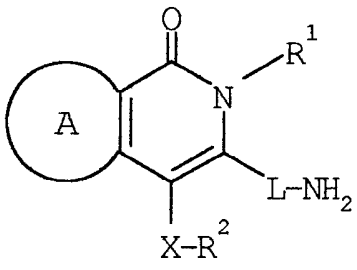
R^1 a R^2 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (kde R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu) a

L znamená dvojvaznou uhlovodíkovou skupinu,

její sůl nebo její proléčivo.

24. Činidlo pro profylaxi nebo léčení obezity, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I



(I)

v němž

kruh A znamená popřípadě substituovaný 5- až 10-členný aromatický kruh,

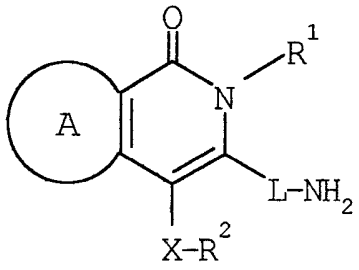
R^1 a R^2 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (kde R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu) a

L znamená dvojvaznou uhlovodíkovou skupinu,

její sůl nebo její proléčivo.

25. Inhibitor peptidasy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I



(I)

v němž

kruh A znamená popřípadě substituovaný 5- až 10-členný aromatický kruh,

R^1 a R^2 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

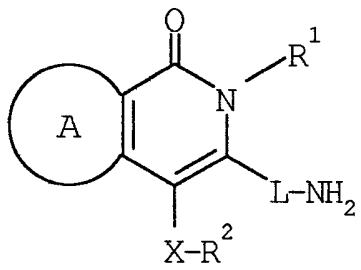
X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (kde R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu) a

L znamená dvojvaznou uhlovodíkovou skupinu,

její sůl nebo její proléčivo.

26. Inhibitor podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že peptidasa znamená dipeptidyldipeptidasu IV.

27. Použití sloučeniny obecného vzorce I



(I)

v němž

kruh A znamená popřípadě substituovaný 5- až 10-členný aromatický kruh,

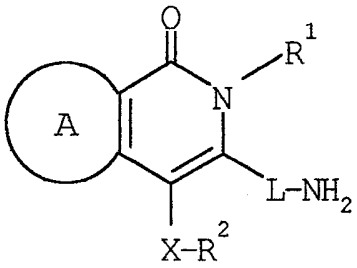
R^1 a R^2 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (kde R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu) a

L znamená dvojvaznou uhlovodíkovou skupinu,

její soli nebo jejího proléčiva pro výrobu činidla pro profylaxi nebo léčení diabetes.

28. Použití sloučeniny obecného vzorce I



(I)

v němž

kruh A znamená popřípadě substituovaný 5- až 10-členný aromatický kruh,

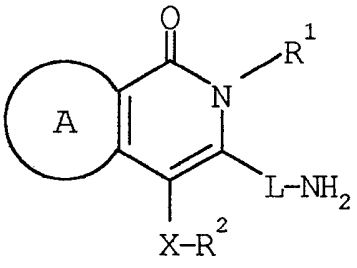
R^1 a R^2 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (kde R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu) a

L znamená dvojvaznou uhlovodíkovou skupinu,

její soli nebo jejího proléčiva pro výrobu činidla pro profylaxi nebo léčení diabetických komplikací.

29. Použití sloučeniny obecného vzorce I



(I)

v němž

kruh A znamená popřípadě substituovaný 5- až 10-členný aromatický kruh,

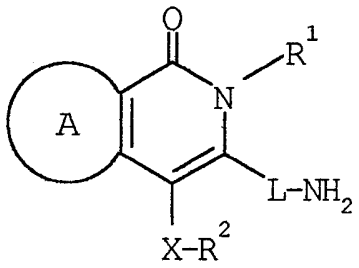
R^1 a R^2 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (kde R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu) a

L znamená dvojvaznou uhlovodíkovou skupinu,

její soli nebo jejího proléčiva pro výrobu činidla pro profylaxi nebo léčení zhoršené tolerance glukosy.

30. Použití sloučeniny obecného vzorce I



(I)

v němž

kruh A znamená popřípadě substituovaný 5- až 10-členný aromatický kruh,

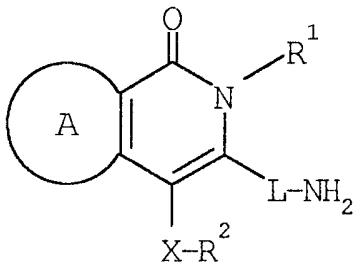
R^1 a R^2 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (kde R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu) a

L znamená dvojvaznou uhlovodíkovou skupinu,

její soli nebo jejího proléčiva pro výrobu činidla pro profylaxi nebo léčení obezity.

31. Použití sloučeniny obecného vzorce I



(I)

v němž

kruh A znamená popřípadě substituovaný 5- až 10-členný aromatický kruh,

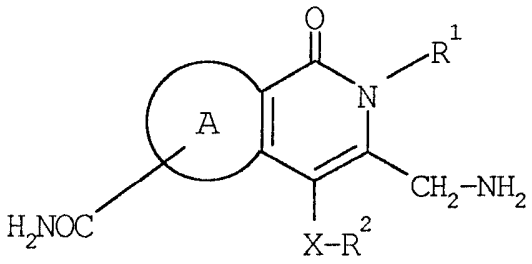
R^1 a R^2 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (kde R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu) a

L znamená dvojvaznou uhlovodíkovou skupinu,

její soli nebo jejího proléčiva pro výrobu inhibitoru peptidasy.

32. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce



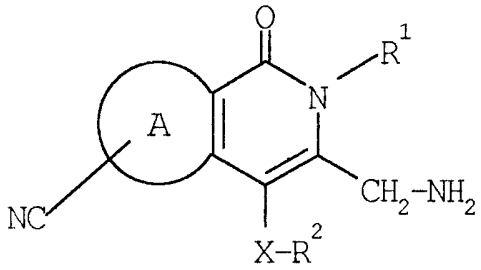
v němž

kruh A znamená 5- až 10-členný aromatický kruh,

R^1 a R^2 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a

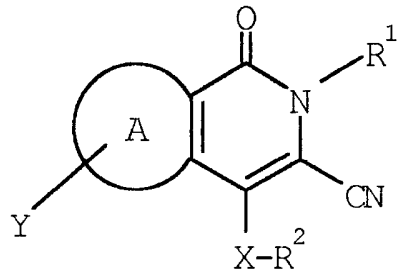
X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (kde R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu),

nebo její soli, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce



v němž symboly znamenají jak shora uvedeno, nebo její sůl zhydrolyzuje.

33. Sloučenina obecného vzorce



v němž

kruh A znamená popřípadě substituovaný 5- až 10-členný aromatický kruh,

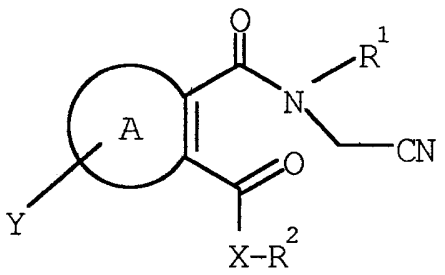
R^1 a R^2 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (kde R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu) a

Y znamená atom halogenu,

nebo její sůl.

34. Sloučenina obecného vzorce



v němž

kruh A znamená popřípadě substituovaný 5- až 10-členný aromatický kruh,

R^1 a R^2 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každý z nich znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

X znamená vazbu, skupinu -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ nebo $-NR^3-$ (kde R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu) a

Y znamená atom halogenu,

nebo její sůl.

Zastupuje: