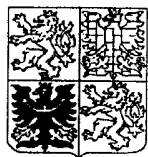


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

288 366

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1995 - 598**

(22) Přihlášeno: **08.09.1993**

(30) Právo přednosti:

08.09.1992 US 1992/941607

11.08.1993 US 1993/103641

(40) Zveřejněno: **15.11.1995**

(Věstník č. 11/1995)

(47) Uděleno: **05.04.2001**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13.06.2001**

(Věstník č. 6/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US93/08241**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 94/06795**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 471/06

A 61 K 31/435

A 61 P 35/00

//(C 07 D 471/06, C 07 D 231:00, C
07 D 221:00)

(73) Majitel patentu:

THE UNIVERSITY OF VERMONT, Burlington,
VT, US;
NOVUSPHARMA S. P. A., Milano, IT;

(72) Původce vynálezu:

Krapcho Paul A., Shelburne, VT, US;
Menta Ernesto, Milan, IT;
Oliva Ambrogio, Uboldo, IT;
Spinelli Silvano, Milan, IT;

(74) Zástupce:

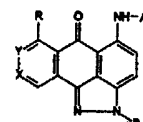
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1/1273,
Praha 4, 14021;

(54) Název vynálezu:

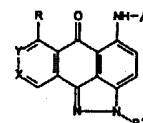
**2-Aminoalkyl-5-aminoalkylamino
substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony s
protinádorovou účinností, jejich použití,
farmaceutický přípravek je obsahující a způsob
jejich výroby**

(57) Anotace:

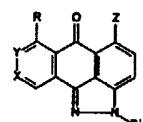
Substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony obecného vzorce I,
v němž jednotlivé substituenty mají specifické významy.
Používají se pro výrobu farmaceutického přípravku proti
nádorům. Farmaceutický přípravek obsahuje jako účinnou
látku uvedené protinádorové sloučeniny. Při způsobu jejich
výroby se sloučenina vzorce III, v němž substituenty mají
specifické významy, uvede v reakci s alkyldiazinem vzorce
NH₂-NH-B', v němž B' má specifický význam, za vzniku
sloučeniny vzorce II, v němž substituenty mají specifické
významy, která se nechá reagovat se sloučeninou vzorce
NH₂A', v němž A' má specifický význam, za vzniku
sloučeniny vzorce I', v níž substituenty mají specifické
významy.



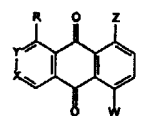
(a)



(b)



(c)



(d)

2-Aminoalkyl-5-aminoalkylamino substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony s protinádorovou účinností, jejich použití, farmaceutický přípravek je obsahující a způsob jejich výroby

5

Oblast techniky

Vynález se týká 2-aminoalkyl-5-aminoalkylamino substituovaných isochinoindazol-6-(2H)-onů s protinádorovou účinností, jejich použití, farmaceutického přípravku je obsahujícího a způsobu jejich výroby. Jedná se zde o azaanthrapyrazoly, zejména 2-aminoalkyl-5-aminoalkylamino substituované [8,7,6-cd]indazol-6-(2H)-ony a 2-aminoalkyl-5-aminoalkylamino substituované isochino[5,6,7-cd]indazol-6-(2H)-ony.

Vynález se dále týká použití těchto sloučenin, farmaceutického přípravku je obsahujícího a způsobu výroby těchto sloučenin.

Dosavadní stav techniky

Byly popsány určité 1,4-bis[(aminoalkyl)amino]anthracen-9,10-diony, které vykazují protinádorovou účinnost v klinických zkouškách. Zvláště zajímavý byl ametantron, 1-bis [2-(2-hydroxyethylamino)ethyl]amino anthracen-9,10-dion a mitoxantron, 5,8-dihydroxy-1,4-bis [2-(2-hydroxyethylamino)ethyl]amino anthracen-9,10-dion [Zee-Cheng a spol., J. Med. Chem. 21, 291-4 (1978), Cheng a spol., „Progress in Medicinal Chemistry“, Ellis G. P. a West G. B. vyd. Elsevier: Amsterdam, 1983, sv. 20 str. 83 a odkazy tam uvedené]. Mitoxantron je širokospektré onkolytické činidlo, jehož aktivita je podobná aktivitě anthracyklinového antibiotika doxorubicinu. Klinické zkoušky demonstrovaly, že mitoxantron má zvláště příznivou aktivitu při léčbě rakoviny prsu, akutní leukemii a lymfomu [Legha, Drugs of Today, 20, 629 (1984)]. I když studie na zvířatech demonstrují sníženou kardiotoxicitu ve srovnání s doxorubicinem, byla určitá klinická kardiotoxicita pozorována také u mitoxantronu, většinou u pacientů dříve léčených doxorubicinem [R. Stuart Harris a spol., Lancet, 219 (1984) a zde citované odkazy]. Amentantron byl u zvířat uváděn jako asi desetkrát méně účinný a méně kardiotoxický než mitoxantron. Protože zpožděná toxicita byla pozorována pouze u mitoxantronu po podání dvou léčiv i.p. způsobem tumor nenesoucím krysám v ekviúčinných protinádorových dávkách uvažuje se, že přítomnost 5,8-dihydroxy substituce mitoxantronu by mohla působit opožděné úmrtí [Corbett a spol., Cancer Chemother. Pharmacol., 6, 161 (1981)].

Navíc jak mitoxantron tak amentantron mají význačnou myelodepresivní toxicitu a obě sloučeniny vykazují křížovou rezistenci k buněčným histotypům vyvíjejícím rezistenci k doxorubicinu způsobenou nadměrnou expresí glykoproteinu P. Taková rezistence, která se nazývá multi-léčivová rezistence, zahrnuje mnoho protinádorových antibiotik, mezi něž patří amacrin a podofyllotoxinové deriváty, a tato rezistence je jedním z hlavních důvodů terapeutického selhání při léčbě pevných nádorů takovými antibiotiky.

Za účelem překonání výše uvedených nevýhod byly připraveny určité chromofory modifikované anthracendiony. Například evropská patentová přihláška č. 103381 popisuje 2-aminoalkyl-5-aminoalkylamino substituované anthra[1,9-cd]pyrazol-6(2H)-ony (anthrapyrazoly), které jsou nárokovány jako mající protinádorovou účinnost. Protinádorová účinnost uvedených sloučenin v mnoha preklinických modelech byla popsána H. D. Hollis Showalterem a spol. [J. Med. Chem., 30, 121-131 (1987)]. Nicméně nejsou tyto anthrapyrazoly zbaveny toxických vedlejších účinků, obtížné leukopenie (WHO stupeň 3 a 4) a neutropenie (WHO stupeň 4), které omezují dávku ve fázi I a fázi II klinických zkoušek s anthrapyrazolem CI-941 [I. E. Smith a spol., J. Clin. Oncol. 9, 2141-2147 (1991)]. Navíc je s CI-941 u krys spojena značná nefrotoxicita [D. Campling a M. E. C. Robbins, nephrotoxicity, Peter H. Dekker Bach vyd., str. 345-351 (1991), New York, viz

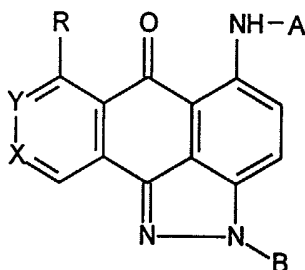
Chemical Abstract 116:294n, (1991)] a tito autoři potvrzují, že renální poškození může být klinickým problémem spojeným s anthracyklinovou terapií.

Proto je stále žádoucí výzkum stále účinnějších analogů.

Nyní bylo objeveno, že zavedení atomu dusíku do polohy 9 nebo polohy 8 výše uvedených anthra[1,9-cd]pyrazol-6(2H)-onů poskytuje 2-aminoalkyl-5-aminoalkylamino substituované isochino[8,7,6-cd]indazol-6-(2H)-ony a 2-aminoalkyl-5-aminoalkylamino substituované isochino[5,6,7-cd]indazol-β(2H)-ony, které se vyznačují významnou protinádorovou účinností.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou 2-aminoalkyl-5-aminoalkylamino substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony s protinádorovou účinností, obecného vzorce I



(I)

v němž

R je vodík nebo hydroxyl,

jeden ze substituentů X a Y značí uhlík a druhý dusík, s tou podmínkou, že je-li Y dusík, je R vodík,

A a B jsou stejné nebo rozdílné a vybrány ze skupiny zahrnující C₁₋₁₀alkyl nebo fenyl-C₁₋₄alkyl, C₂₋₁₀alkyl mající jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující OR₁ a NR₂R₃, C₂₋₁₀alkyl přerušovaný jedním nebo dvěma atomy kyslíku nebo jednou -NR₄- skupinou a popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma hydroxyly nebo NR₂R₃ skupinami,

R₁ je vodík, C₁₋₆alkyl, fenyl, fenyl-C₁₋₄alkyl, -S(O₂)R₅ nebo C₂₋₆alkyl, popřípadě substituovaný NR₂R₃,

R₂ a R₃ jsou stejné nebo rozdílné a značí vodík, C₁₋₁₀alkyl, fenyl-C₁₋₄alkyl, fenyl, C₂₋₁₀alkyl substituovaný jedním nebo dvěma hydroxyly, nebo R₂ a R₃ tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, ethyleniminový kruh nebo 5 či 6členný aromatický nebo nearomatický heterocyklický kruh obsahující popřípadě jeden nebo dva heteroatomy, jimiž jsou síra, kyslík nebo dusík,

R₄ je vybrán ze skupiny vodík, C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀hydroxyalkyl, C₂₋₁₀alkyl substituovaný NR₂R₃, fenyl-C₁₋₄alkyl nebo fenyl,

R₅ je C₁₋₁₀alkyl nebo fenyl-C₁₋₄alkyl,

jako volné báze a jejich soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

Jednu výhodnou skupinu tvoří substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony obecného vzorce I, v němž R_1 a R_2 tvoří heterocyklický kruh, značící 1-imidazolyl, 1-pyrrolyl, 1-tetrahydropyrrolyl, 1-pyrazolyl, 4-morfolinyl, 1-piperidinyl, 1-piperazinyl, 1-(4-methyl)piperazinyl nebo 1-(4-benzyl)piperazinyl, a ostatní substituenty mají shora uvedené významy.

5

Druhou skupinu tvoří substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony obecného vzorce I, v němž Y je uhlík a X je dusík a ostatní substituenty mají shora uvedené významy.

10

Třetí skupinou jsou substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony obecného vzorce I, v němž Y je dusík a X je uhlík a ostatní substituenty mají shora uvedené významy.

Čtvrtou skupinou jsou substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony obecného vzorce I, v němž R je vodík a ostatní substituenty mají shora uvedené významy.

15

Nejvýhodnější jsou pak substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony obecného vzorce I, v němž R je vodík a A a B jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující skupiny $-(CH_2)_p-NH_2$, v níž p je celé číslo 2 nebo 3, $-(CH_2)_p-NR_2R_3$, kde p má předchozí význam a R_2 a R_3 značí methyly, $-(CH_2)_p-NR_2R_3$, kde p má uvedený význam a R_2 je vodík a R_3 je methyl, $-(CH_2)_p-OH$, kde p má uvedený význam, $-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-OH$, kde p a q jsou nezávisle celá čísla 2 nebo 3, a X a Y mají shora uvedené významy.

20

Vynález zahrnuje také tautomerní formy, jednotlivé enantiomery a diastereomery sloučenin obecného vzorce I, jakož i jejich směsi.

25

Vynález dále zahrnuje netoxické soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami přijatelnými pro farmaceutické a veterinární použití, jako jsou soli získávané s anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná nebo pyrofosforečná, a/nebo s organickými kyselinami, jako je kyselina octová, citronová, benzoová, mléčná, maleinová, fumarová, jantarová, vinná, glutamová, aspartová, glukonová, askorbová a podobně.

30

Ve sloučeninách obecného vzorce I výraz „fenyl“ znamená fenylové kruhy, které mohou popřípadě obsahovat jeden nebo dva substituenty, jako je C_{1-4} alkyl, CF_3 , atom halogenu, nitroskupina, aminoskupina, acetylaminoskupina, formylaminoskupina, dimethylaminoskupina, diethylaminoskupina, hydroxyl, methoxyl a ethoxyl.

35

Výhodnými příklady C_{1-10} alkylu jsou methyl, ethyl, n-propyl, sek.propyl, n-butyl, sek.butyl, terc.butyl, n-pentyl a n-hexyl.

40

Výhodnými příklady fenylalkylu jsou benzyl a 4-methoxybenzyl. Jestliže ve sloučeninách obecného vzorce I je C_{2-10} alkyl přerušovaný jedním nebo dvěma kyslíkovými atomy nebo jednou $-NR_4$ -skupinou a popřípadě je substituován jedním nebo dvěma hydroxyly nebo $-NR_2R_3$ skupinami, jsou výhodně alespoň dva atomy uhlíku umístěny mezi uvedenými atomy kyslíku a/nebo mezi $-NR_4-$ a $-NR_2R_3$ skupinami.

45

Příklady výhodných sloučenin podle tohoto vynálezu jsou uvedeny v následující tabulce 1 a mají tyto chemické názvy:

1/ 2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]-5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]isochino-[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

50

2/ 2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]-5-[(3-aminopropyl)amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

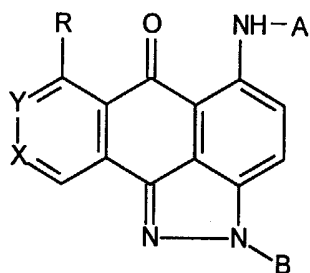
3/ 2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]-5-[(2-aminoethyl)amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

55

- 4/ 2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]-5-[[2-(methylamino)ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-on,
- 5 5/ 2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]-5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-on,
- 6/ 2-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-{[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino}isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 10 7/ 2-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-[(3-aminopropyl)amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 8/ 2-{2-[(2-hydroxyethyl)amin]ethyl}-5-[(2-aminoethyl)amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 15 9/ 2-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-{[2-(methylamino)ethyl]amino}isochino[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-on,
- 10/ 2-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 20 11/ 5-{[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino}-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 25 12/ 5-[(3-aminopropyl)amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 13/ 5-[(2-aminoethyl)amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 30 14/ 5-{[2-(methylamino)ethyl]amino}-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 15/ 5-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-on,
- 35 16/ 5-{[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino}-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 17/ 5-[(3-aminopropyl)amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 40 18/ 5-[(2-aminoethyl)amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 19/ 5-{[2-(methylamino)ethyl]amino}-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 45 20/ 5-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-on,
- 50 21/ 2-(2-aminoethyl)-5-{[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 22/ 2-(2-aminoethyl)-5-[(3-aminopropyl)amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 55

- 23/ 2-(2-aminoethyl)-5-[(2-aminoethyl)amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 24/ 2-(2-aminoethyl)-5-{[2-(methylamino)ethyl]amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 5 25/ 2-(2-aminoethyl)-5-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 26/ 2-(3-aminopropyl)-5-{[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 10 27/ 2-(3-aminopropyl)-5-[(3-aminopropyl)amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 28/ 2-(3-aminopropyl)-5-[(2-aminoethyl)amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 29/ 2-(3-aminopropyl)-5-{[2-(methylamino)ethyl]amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 15 30/ 2-(3-aminopropyl)-5-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 31/ 5-{[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino}-2-(3-aminopropyl)isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 20 32/ 5-{[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino}-2-(2-aminoethyl)isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 25 33/ 2-[(2-methylamino)ethyl]-5-{[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 34/ 2-[(2-methylamino)ethyl]-5-[(3-aminopropyl)amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 30 35/ 2-[(2-methylamino)ethyl]-5-[(2-aminoethyl)amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 36/ 2-[(2-methylamino)ethyl]-5-{[2-(methylamino)ethyl]amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 35 37/ 2-[(2-methylamino)ethyl]-5-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 38/ 2-[(2-methylamino)ethyl]-5-{[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino}isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 40 39/ 2-[(2-methylamino)ethyl]-5-[(3-aminopropyl)amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 40/ 2-[(2-methylamino)ethyl]-5-[(2-aminoethyl)amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 45 41/ 2-[(2-methylamino)ethyl]-5-{[2-(methylamino)ethyl]amino}isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 42/ 2-[(2-methylamino)ethyl]-5-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 50 43/ 2-methyl-5-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 44/ 2-methyl-5-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on.

Tabulka 1

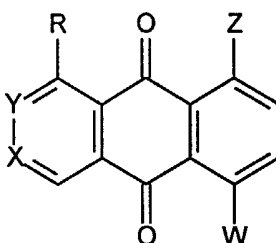


č.	Y	X	R	A	B
1	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
2	C	N	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
3	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
4	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
5	C	N	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
6	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
7	N	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
8	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
9	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
10	N	C	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
11	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
12	C	N	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
13	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
14	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
15	C	N	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
16	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
17	N	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
18	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
19	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
20	N	C	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
21	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂
22	C	N	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NH ₂
23	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NH ₂
24	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	CH ₂ CH ₂ NH ₂
25	C	N	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ NH ₂
26	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
27	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂

Tabulka 1 - pokračování

č.	Y	X	R	A	B
29	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
30	C	N	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
31	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
32	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂
33	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
34	C	N	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
35	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
36	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
37	C	N	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
38	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
39	N	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
40	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
41	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
42	N	C	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
43	C	N	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃
44	N	C	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃

- 5 Sloučeniny podle vynálezu mohou být připraveny způsobem zobrazeným ve schématu 1 a zahrnujícím reakci (reakce a) sloučeniny vzorce III:



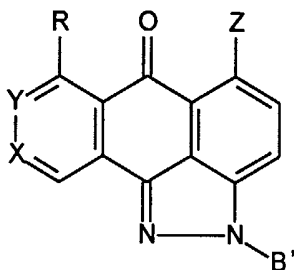
- 10 (IIIa) X=N, Y=C,
(IIIb) X=C, Y=N

kde Z je OTs (Ots znamená p-toluensulfonyloxyskupinu) nebo Cl a W je F nebo Cl s tou podmínkou, že Z a W nemohou současně být Cl, s hydrazinem vzorce IV

- 15
$$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{B}' \quad (\text{IV})$$

kde B' má významy uvedené u B ve vzorci I nebo B' je skupina, která může být převedena na skupinu B odstraněním chránicích skupin primárních nebo sekundárních aminů popřípadě přítomných v B', za vzniku sloučeniny vzorce II

20



(IIa) X = N, Y = C

(IIb) X = C, Y = N,

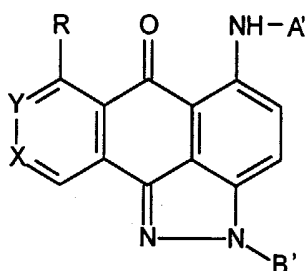
5

která se pak nechá reagovat (reakce b) se sloučeninou obecného vzorce V



(V)

10 kde A' má stejné významy jako A jak je definováno u vzorce I, nebo A' je skupina, která může být převedena na A odstraněním chránicích skupin z primárních nebo sekundárních aminů popřípadě přítomných v A', za vzniku sloučenin obecného vzorce I'



15

(I')

Jestliže A' a/nebo B' se liší od A a/nebo B, převedou se sloučeniny vzorce I' na sloučeniny vzorce I odstraněním chránicích skupin z primárních a/nebo sekundárních aminů popřípadě přítomných v A' a/nebo B'.

20

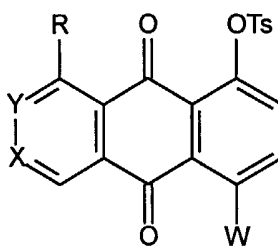
Jestliže, je-li to žádoucí, se způsob znázorněný na schématu 1 provede reakcí sloučenin vzorce IIIa, potom mohou být získány sloučeniny podle vynálezu vzorce Ia, kde X znamená atom dusíku a Y znamená atom uhlíku. Alternativně, je-li to žádoucí, mohou být získány sloučeniny vzorce Ib reakcí sloučenin vzorce IIIb.

25

Chránicí skupiny primárních a/nebo sekundárních aminů popřípadě přítomných v A' a/ nebo B', které mohou být výhodně použity pro přípravu sloučenin vzorce I, představují (C₁-C₃)-acylderiváty (výhodně acetylderiváty), (C₁-C₄)alkoxykarbonylderiváty (výhodně terc.butoxykarbonylderiváty) a (C₇-C₁₀)aralkyloxykarbonylderiváty (výhodně benzyloxykarbonylderiváty).

30

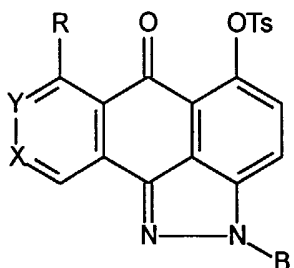
Ve výhodném provedení tohoto vynálezu se sloučeniny vzorce I připraví reakcí sloučeniny vzorce III'



(III')

s hydrazinem vzorce IV za vzniku sloučeniny vzorce II'

5



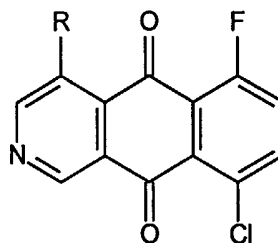
(II')

Sloučeniny vzorce II' se pak nechají reagovat se sloučeninou vzorce V za vzniku sloučeniny vzorce I', a tento stupeň je následován odstraněním chránících skupin primárních a sekundárních aminů popřípadě přítomných v A' a/nebo B', za vzniku sloučeniny vzorce I.

10

V jiném výhodném provedení předloženého vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I, kde X je C a Y je N výhodně připraví reakcí sloučeniny vzorce III''

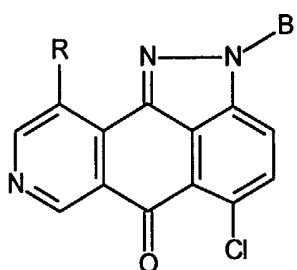
15



(III'')

s hydrazinem vzorce IV za vzniku sloučenin vzorce II''

20



(II'')

Sloučeniny obecného vzorce II'' pak reagují se sloučeninou vzorce V za vzniku sloučeniny vzorce I', a tento stupeň je následován odstraněním chránicích skupin primárních a sekundárních aminů popřípadě přítomných v A' a/nebo B' za vzniku sloučenin vzorce I, kde X je C a Y je N.

- 5 Reakce sloučenin vzorce III s hydraziny vzorce IV může být provedena zahříváním sloučenin vzorce III se stechiometrickým množstvím hydrazinu IV nebo s přebytkem hydrazinu IV. Reakce se obvykle provádí v inertním rozpouštědle jako je methylenchlorid, chloroform, 1,1,1-trichlorethan, dimethoxyethan, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, pyridin, pikolin a jejich směsi, nebo, je-li to žádoucí, použitím sloučeniny vzorce IV samotné jako rozpouštědla.
- 10 Popřípadě se postupuje za přítomnosti organické báze jako je uhličitán nebo hydrogenuhlíčitán alkalického kovu nebo kovů alkalických zemin, nebo organické báze jako je trialkylamin, při teplotě od 0 °C do teploty refluxu rozpouštědla.

- Výhodně se reakce provádí v rozpouštědle jako je pyridin, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxid nebo N,N,N',N'-tetramethylendiamin, za použití 2 až 10 ekvivalentů sloučeniny vzorce IV na 1 ekvivalent sloučeniny vzorce III a pracuje se při teplotě v rozmezí 5 až 50 °C.
- 15

- Jestliže ve výhodném provedení předloženého vynálezu reaguje sloučenina vzorce III' s hydrazinem vzorce IV, provádí se reakce výhodně v molárním poměru mezi sloučeninami III a IV, nebo 1:1,05 až 1:1,25 a za použití tetrahydrofuranu jako rozpouštědla při teplotě mezi teplotou místnosti až 50 °C.
- 20

- Reakce sloučenin vzorce II se sloučeninami vzorce V může být provedena zahříváním sloučenin vzorce II se stechiometrickým množstvím aminu V nebo přebytkem aminu V. Reakce se obvykle provede v inertním rozpouštědle jako je methylenchlorid, chloroform, 1,1,1-trichlorethan, dimethoxyethan, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, pyridin, pikolin a jejich směsi, nebo, je-li to žádoucí, za použití sloučeniny vzorce V samotné jako rozpouštědla, popřípadě za přítomnosti anorganické báze jako je uhličitán nebo hydrogenuhlíčitán alkalického kovu nebo kovů alkalických zemin, nebo organické báze jako je trialkylamin, při teplotě od 0 do teploty refluxu rozpouštědla.
- 25
- 30

- Výhodně se reakce provádí v rozpouštědle jako je pyridin, chloroform, nebo dimethylsulfoxid, za použití 2 až 10 ekvivalentů sloučeniny vzorce V na 1 ekvivalent sloučeniny vzorce II a zpracování se provede při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do 100 °C.
- 35

- Jestliže se ve sloučeninách vzorce I'A' a/nebo B' liší od A a/nebo B, odstranění chránicí skupiny primárních a/nebo sekundárních aminofunkcí se provede postupy dobře známými odborníkům v oboru. Obvyklé techniky je možno nalézt v práci Greena T. W., Wutse P. G. M., „Protective Groups in Organic Synthesis“ 2. vydání, John Wiley and Sons, 1991.
- 40

- Například odstranění N-terc.butoxykarbonylové chránicí skupiny může být provedeno zpracováním sloučeniny vzorce I' s přebytkem bezvodé kyseliny chlorovodíkové v rozpouštědle jako je (C₁-C₄)alkanol, dichlormethan, chloroform, nebo jejich směsi, při teplotě od 0 °C do teploty refluxu rozpouštědla a po dobu v rozmezí od několika minut do několika málo hodin. Výhodně se reakce provádí v ethanolu nebo chloroformu za použití 10 až 20 molárních ekvivalentů bezvodé kyseliny chlorovodíkové při teplotě od 20 °C do 50 °C a obvykle je úplná za čtyři hodiny.
- 45

- Sloučeniny vzorce IV jsou známy nebo mohou být připraveny podle známých postupů, viz např. J. Med. Chem., 7, 493 (1964) a J. Het. Chem., 26, 85 (1989).
- 50

Sloučeniny vzorce V jsou známy a obchodně dostupné, nebo mohou být připraveny podle známých postupů. Například příprava některých N-(terc.butoxykarbonyl)alkandiaminů vhodných pro přípravu některých sloučenin podle předloženého vynálezu je popsána v Synth. Comm., 20, 2559 (1990) nebo v J. Med. Chem., 33, 97 (1990).

Sloučeniny vzorce III, kde $Z = OTs$ (sloučeniny IIIX) se připraví vícestupňovým postupem, který je znázorněn ve schématu 2, zahrnujícím následující reakce:

- 5 c) Friedel–Craftsovu acylaci 1,4–difluorbenzenu anhydridem kyseliny pyridin–3,4–dikarboxylové (VI), kde R_6 je vodík nebo vhodná chránicí skupina hydroxyskupiny jako je methoxy nebo benzyloxy, za přítomnosti $AlCl_3$ (110 °C, 22 h), která poskytne regioizomerní ketokyseliny (VIIa) a (VIIb);
- 10 d) reakci ketokyseliny (VIIa) a (VIIb) s methoxidem sodným v methanolu (8,5 h, reflux) za vzniku regioizomerních methoxysubstituovaných ketokyselin (VIIIa) a (VIIIb); sloučeniny (VIIIa) a (VIIIb), kde R_6 je vodík mohou reagovat jako takové v následujícím stupni; jestliže R_6 je odlišný od vodíku, čistí se sloučenina (VIIIa) krystalizací a reaguje jako čistý regioizomer;
- 15 e) redukci sloučenin vzorce VIIIa (R_6 se liší od vodíku) komplexem Zn/Cu v 75% vodné kyselině mravenčí (1 minuta, teplota místnosti, potom 80 °C, 2 h), čímž se získá sloučenina vzorce IX; je-li R_6 vodík, mohou být kyseliny IXa a IXb odděleny chromatografií za získání čistých izolovaných stereoizomerů IXa a IXb;
- 20 f) cyklizaci vhodné kyseliny IX zahříváním suspenze sloučeniny v kyselině polyfosforečné na 110 až 120 °C po 2 h čímž se získá benzo[g]isochinolin vzorce X;
- g) oxidaci sloučeniny X na odpovídající dion XI dusičnanem ceritoamonným ve směsi acetonitrilu a vody (60 °C, 2 h);
- 25 h) odstranění methoxyskupiny z dionu XI chloridem hlinitým v methylenchloridu (teplota místnosti 2 h, potom teplota refluxu 1,5 h), čímž se získají sloučeniny vzorce XII, jako odpovídající směs 9–fluor–6–hydroxy– a 9–chlor–6–hydroxy–5,10–dionů XII, což je způsobené částečnou náhradou odštěpitelného fluoridu pomocí $AlCl_3$ a
- 30 i) konečnou funkcionalizaci volné hydroxyskupiny vzorce XII pomocí toluensulfonylchloridu v pyridinu při teplotě místnosti, čímž se získají požadované sloučeniny vzorce III kde $Z = OTs$ (sloučeniny III); jestliže R_6 je chránicí skupina hydroxyskupiny, může být odstraněna metodami dobře v oboru známými a získá se sloučenina vzorce III, kde R je OH.
- 35 Ve výhodném provedení předloženého vynálezu se příprava meziproduktů XI provádí vícestupňovým postupem, který je znázorněn v reakčním schématu 3 a zahrnuje následující reakce:
 - cyklizaci směsi regioizomerních ketokyselin VIIa a VIIb pomocí 20% olea při 130 až 140 °C
 - 40 za získání 6,9–difluorbenzo[g]isochinolinů vzorce XIII,
 - reakci sloučenin vzorce XIII s jedním ekvivalentem methylátu sodného v rozpouštědle jako je methanol za vzniku směsi meziproduktů XI, které se rozdělí na jednotlivé čisté sloučeniny XIa a XIb rekrytalizací z rozpouštědla a/nebo sloupcovou chromatografií. Čisté mezi-
 - 45 produkty XIa a XIb se pak zpracují podle rovnice h a i schématu 2 a potom se podle schématu 1 získají sloučeniny Ia a Ib.
- V preferovaném postupu tohoto vynálezu, který poskytne sloučeniny vzorce I, kde $X = C$ a $Y = N$, se 9–chlor–6–fluorbenzo[g]isochinolin–5,10–diony vzorce III' připraví vícestupňovým
- 50 postupem znázorněným ve schématu 4 a zahrnuje následující reakce:
 - lithiaci 1–chlor–4–fluorbenzenu alkylolithiovým činidlem jako je sek.butyllithiem v THF při –75 °C za vzniku 1–lithio–5–chlor–2–fluorbenzenu vzorce XIV,

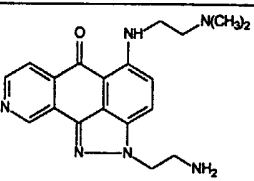
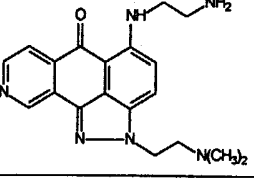
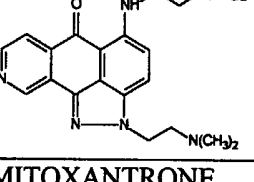
- acylaci 1-lithio-5-chlor-2-fluorbenzenu vzorce XIV, připraveného in situ podle výše uvedeného stupně, anhydridem kyselina pyridin-3,4-dikarboxylové vzorce VI za vzniku směsi keto-kyselin vzorce XVa a XVb, které mohou být rozděleny na jednotlivé čisté sloučeniny rekrystalizací z rozpouštědla nebo sublimací,
- redukci čisté keto-kyseliny vzorce XVa pomocí Zn/Cu nebo Zn prášku v 75% vodné kyselině mravenčí (15 minut při teplotě místnosti, potom 80 °C, 2 h) za vzniku sloučeniny vzorce XVI,
- oxidační cyklizaci sloučeniny vzorce XVI dýmavou kyselinou sírovou (20–30 % SO₃, 10 minut při 130 °C) za vzniku 9-chlor-6-fluorbenzo[g]isochinolin-5,10-dionů vzorce III". Meziprodukty vzorce III" se pak zpracují podle schématu 1 za vzniku sloučeniny vzorce I, kde X = C a Y = N.

Biologická aktivita sloučenin podle vynálezu

Hodnocení biologické aktivity sloučenin podle tohoto vynálezu se provede in vitro a in vivo podle protokolů vyvinutých v US National Cancer Institute.

Hodnocení in vitro cytotoxické aktivity sloučenin podle vynálezu bylo provedeno za použití buněčné linie adenokarcinomu lidského střeva (Lovo) izolované z metastatických uzlin a sublinie exprimující multiléčivovou rezistenci. Sublinie je rezistentní k mnoha protinádorovým činidlům, mezi něž patří doxorubicin, VP-16 a vinkristin. Tato sublinie, nazvaná Lovo/DX, vykazuje sníženou akumulaci doxorubicinu a nadměrnou expresi proteinu [Grandi M., Geroni C., Giuliani F. C., British J. Cancer (1986), 54, 515]. Sloučeniny byly testovány podle MTT zkoušky [Mosman T., „Rapid Colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assay“, J. Immunol. Methods (1983) 65, 55–61; Green L. M., „Rapid colorimetric assay for cell viability; application to the quantitation of cytotoxic and growth inhibitory lymphokines“, J. Immunol. Methods, (1984), 70, 257–268] ve srovnání s mitoxantronem a doxorubicinem.

Tabulka 2

sloučenina	IC ₅₀ (μg/ml)		
	LOVO	LOVO/DX	RI
	0,3	5,0	16,7
	0,5	22,4	44,8
	0,5	0,9	1,8
MITOXANTRONE	0,04	0,9	22,5
DOXORUBICIN	0,9	66,6	74

Obecně, sloučeniny reprezentativní pro tento vynález jsou více cytotoxické než doxorubicin a cytotoxické jako mitoxantron v Lovo buněčné linii. Jestliže je mitoxantron testován v Lovo/DX buněčné linii, byl nalezen index rezistence RI (definován jako poměr IC_{50} pro rezistentní buněčnou linii k IC_{50} pro citlivou buněčnou linii) 22,5, což ukazuje, že tato sublinie odpovídající rezistenci k mitoxantronu a ametantronu. Na druhé straně některé sloučeniny podle tohoto vynálezu, jestliže byly testovány v téže rezistentní sublinii, nevykazují žádnou křížovou rezistenci s mitoxantronem a ametantronem, jak je uvedeno v tabulce 2. In vitro hodnocení reprezentativních sloučenin podle vynálezu naznačuje, že reprezentativní sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být použitelné při překlonování multiléčivovou rezistenci zprostředkujícího mechanismu nádorové rezistence.

Studie biologické aktivity in vivo reprezentativních sloučenin podle vynálezu byly provedeny za použití P388 a L1210 myších leukemických modelů. Buňky myší leukemie P388 byly intraperitoneálně (ip) nebo intravenózně (iv) injektovány CD2F1 myši. Léčba započala přibližně 24 hodin po transplantaci nádoru a dávky léčiva byly podávány ip (P388 ip/ip) nebo iv (P388 iv/iv) podle předem stanovených protokolů, obvykle ve 4-denních (P388 iv/iv) nebo 4-denních (P388 ip/ip) intervalech. Studie byly prováděny po 60 dnů a údaje o smrti každého zvířete byly zaznamenávány. % T/C byla stanovena za použití průměrné doby přežití (mean survival time, MST) pro každou skupinu podle vzorce

$$\% T/C = [(MST \text{ ošetřená}) / (MST \text{ kontrola})] \times 100$$

Reprezentativní sloučeniny podle předloženého vynálezu byly schopny zvýšit dobu přežití ošetřených zvířat mnohem více než mitoxantron, což vede k vyšším T/C % hodnotám jakož i tolerovaným dávkám. Navíc uvedené reprezentativní sloučeniny podle vynálezu vykazují anti-leukemickou aktivitu v širokém rozsahu tolerovaných dávek a zejména, byly aktivní v dávkách, které jsou nižší než maximálně tolerovaná dávka, což znamená přijatelnější terapeutický index v porovnání s mitoxantronem.

Protinádorová aktivita reprezentativních sloučenin podle vynálezu byla hodnocena také na modelu myší leukemie L1210.

Buňky leukemie L1210 byly intraperitoneálně (ip) nebo intravenózně (iv) injektovány CDF1 myši a ošetření započalo přibližně 24 hodin po transplantaci nádoru. Dávky léčiv byly podány ip (L1210 ip/ip) nebo iv (L1210 iv/iv) podle předem stanovených protokolů, obvykle 3-denní (L1210 iv/iv) nebo 4-denní (L1210 ip/ip) intervaly. Studie byly prováděny po 60 dnů a údaje o smrti každého zvířete byly zaznamenávány. % T/C byla stanovena za použití průměrné doby přežití (MST) pro každou skupinu za použití vzorce:

$$\% T/C = [(MST \text{ ošetřená}) / (MST \text{ kontrola})] \times 100$$

Také v dalším modelu leukemie vykazují reprezentativní sloučeniny podle vynálezu vynikající aktivitu ve srovnání s klinicky používaným protinádorovým léčivem mitoxantronem. Protože reprezentativní sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují dobré výsledky proti in vivo modelům myších P388 a L1210 leukemiím, které jsou považovány za odpovídající protinádorové aktivitě u lidí, jsou zde popsány sloučeniny pokládány za použitelné a působící proti lidským leukemiím a pevným nádorům citlivým k ošetření protinádorovými antibiotiky.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou proto být použity jako aktivní složky terapeutických přípravků pro vyvolání regrese a/nebo zmírnění rakovin u savců, jsou-li podány v množstvích v rozmezích od asi 1 mg do asi 0,4 g na kilogram tělesné hmotnosti. Preferovaný dávkový režim by měl být od asi 1 mg do asi 50 mg na kilogram tělesné hmotnosti na den. Jednotková dávka může být použita tak, že se podává od asi 70 mg do asi 3,5 g účinné sloučeniny na subjekt o tělesné hmotnosti asi 70 kg během 24 hodinové periody. Dávka může být upravena tak, aby byla kompatibilní s dalšími režimy léčby jako je radiační terapie.

Farmaceutický přípravek může mít formu tablety, kapsle, gelové kapsle, čípků, lyofilizovaných prášků a roztoků pro intravenózní podání. Vynález je dále ilustrován následujícími příklady, které jej však nikterak neomezuji a jeho variace jsou zřejmé pro odborníky v oboru.

5

Příklady provedení vynálezu

10 Preparativní příklad 1

Anhydrid kyseliny pyridin-3,4-dikarboxylové

15 Směs kyseliny pyridin-3,4-dikarboxylové (15,0 g) a acetanhydridu (30 ml) se refluxuje dvě hodiny. Přebytek acetanhydridu se odstraní destilací a anhydrid se oddělí a čistí sublimací (123 °C při 4 Pa) a získá se anhydrid kyseliny pyridin-3,4-dikarboxylové jako bílá pevná látka (10,1 g), t.t. 74 až 76 °C.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): 7,94 (d, 1H), 9,24 (d, 1H), 9,39 (s, 1H).

Preparativní příklad 2

Kyselina 4-(2,5-difluorbenzoyl)nikotinová a 3-(2,5-difluorbenzoyl)isonikotinová kyselina

25

Směs anhydridu kyseliny pyridin-3,4-dikarboxylové (5,0 g) a chloridu hlinitého (17,5 g) v 1,4-difluorbenzenu (65 ml) se zahřívá na olejové lázni na 110 °C 22 hodin. Přebytek 1,4-difluorbenzenu se odstraní destilací. Zbytek se ochladí na ledové lázni a rozloží se ledovou vodou (75 ml) a koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (6,3 ml). Vysrážená pevná látka se 30 odfiltruje a sušením se získá přibližně 4:1 směs kyseliny 4-(2,5-difluorbenzoyl)nikotinové a 3-(2,5-difluorbenzoyl)isonikotinové jako bílého prášku (7,7 g), která se rekrystaluje z acetonitrilu a vody, t.t. 214 až 217 °C.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 7,4 (m), 7,5 (m), 7,90 (m), 8,80 (d), 8,90 (d), 9,15 (s).

Rekrystalizací tohoto materiálu (15,97 g) z absolutního ethanolu (360 ml) se získá téměř čistá kyselina 3-(2,5-difluorbenzoyl)isonikotinová (1,146 g).

40 Preparativní příklad 3

Kyselina 4-(2-methoxy-5-fluorbenzoyl)nikotinová a kyselina 3-(2-methoxy-5-fluorbenzoyl)-isonikotinová

45 Směs kyseliny 4-(2,5-difluorbenzoyl)nikotinové a kyseliny 3-(2,5-difluorbenzoyl)isonikotinové z preparativního příkladu 2 (14,1 g) se přidá k roztoku methylátu sodného, připraveného přidáváním sodíku (6,8 g) po částech k suchému methanolu (140 ml). Reakční směs se nechá reagovat 8,5 hodiny při teplotě refluxu a přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí na asi třetinu svého objemu, přidá se voda (100 ml) a zbývající methanol se odstraní destilací. Ke 50 zbytku se pomalu přidá koncentrovaná HCl (25 ml) za chlazení na 10 °C a získaná sraženina se oddělí sáním a promyje se 0,1N HCl a získá se přibližně 4:1 směs kyseliny 4-(2-methoxy-5-fluorbenzoyl)nikotinové a kyseliny 3-(2-methoxy-5-fluorbenzoyl)isonikotinové (11,31 g), t.t. >230 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 3,40 (s), 3,45 (s), 7,15 (m), 7,37 (d), 7,42–7,63 (m), 7,26 (d), 8,60 (s), 8,83 (d), 9,07 (s), 13,55 (šs).

5 Preparativní příklad 4

Kyselina 4-(2-methoxy-5-fluorbenzyl)nikotinová [a kyselina 3-(2-methoxy-5-fluorbenzyl)-isonikotinová]

- 10 Zinek-měď (L. F. Fieser a M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, sv. 1, str. 1292) (1,5 g) se přidá k míchané suspenzi kyseliny 4-(2-methoxy-5-fluorbenzoyl)nikotinové a kyseliny 3-(2-methoxy-5-fluorbenzoyl)isonikotinové z preparativního příkladu 3 (1,222 g) v kyselině mravenčí (15 ml) a vodě (5 ml). Po 15 minutách při teplotě místnosti se reakční směs zahřívá dvě hodiny na olejové lázni udržované na 80 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs filtruje
- 15 přes skleněný sintrovaný filtr a pevné látky se pečlivě promyjí 75% vodnou kyselinou mravenčí (10 ml) a potom ethylacetátem (10 ml). Spojené filtráty se zahustí na asi 5 ml, zpracují se s 0,5N HCl (15 ml) a extrahují ethylacetátem (3 x 20 ml), nakonec se nasatí chloridem sodným a dále se extrahují směsí ethylacetát/1,2-dimethoxyethan 3:1 (2 x 20 ml). Spojené organické fáze se suší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a získá se
- 20 žlutavý zbytek. Chromatografií tohoto materiálu na sloupci silikagelu eluentem ethylacetát/methanol/kyselina octová v poměru 96/4/0 až 90/10/1 objemově se získá kyselina 4-(2-methoxy-5-fluorbenzyl)nikotinová (0,805 g) jako žlutavě bílá pevná látka, t.t. 220 °C.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 3,70 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 6,91–7,12 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,97 (s, 1H).

Z výše uvedené sloupcové chromatografie může být také získáno určité množství kyseliny 3-(2-methoxy-5-fluorbenzyl)isonikotinové.

30

Preparativní příklad 5

9-Fluor-10-hydroxy-6-methoxybenzo[g]isochinolin

- 35 Směs kyseliny 4-(2-methoxy-5-fluorbenzyl)nikotinové (0,63 g) a kyseliny polyfosforečné (15 g) se zahřívá na 110 až 120 °C dvě hodiny za míchání. Zahřívání se odstraní a přidá se voda (50 ml) k reakční směsi, dokud tato je ještě teplá (60 °C). Směs se ochladí na 0 °C, neutralizuje se 20% hydroxidem sodným a nechá se stát při teplotě místnosti 1,5 hodiny; potom se extrahuje 4% methanolem v chloroformu (4 x 75 ml). Spojené organické fáze se promyjí solankou, suší se
- 40 nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku a získá se 9-fluor-10-hydroxy-6-methoxybenzo[g]isochinolin (0,40 g) jako nachově červená pevná látka, t.t. 210 °C (z ethanolu).

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 3,87 (s, 3H), 6,70–6,83 (m, 2H), 6,92–7,00 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 12,30 (šs, 1H).

UV (ethanol): λ_{max} (nm, $E_{1\%}^1$, cm): 539 (204), 398 (513), 378 (452), 266 (1232).

IR (KBr): 729, 1245, 1499, 1528, 1620, 1644 a 2838 cm^{-1} .

Preparativní příklad 6

9-Fluor-6-methoxybenzo[g]isochinolin-5,10-dion

- 5 Roztok dusičnanu cerito-amonného (CAN 13,70 g) ve vodě (50 ml) se přidá během dvaceti minut k míchané suspenzi 9-fluor-10-hydroxy-6-methoxybenzo[g]isochinolinu (1,22 g) v acetonitrilu (150 ml). Na konci přidávání se získaná suspenze zahřívá na 60 °C dvě hodiny a získá se čirý, tmavý roztok, který se ochladí na teplotu místnosti a zředí se vodou (100 ml). Po odstranění acetonitrilu destilací za sníženého tlaku se vodná fáze nasatí chloridem sodným a extrahuje se methylenchloridem (3 x 150 ml). Spojené organické roztoky se suší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluant: methylenchlorid/ethylacetát v poměru od 85/15 do 75/25 obj./obj.) a získá se 9-fluor-6-methoxybenzo[g]isochinolin-5,10-dion jako hnědožlutá pevná látka (0,48 g), t.t. >220 °C.
- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): 4,05 (s, 3H), 7,38 (dd, J=3,39, 0,39 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=10,37, 9,39 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=5,09, 0,78 Hz, 1H), 9,07 (d, J=5,09 Hz, 1H), 9,45 (d, J=0,78 Hz, 1H).

20 Preparativní příklad 7

6,9-difluorbenzo[g]isochinolin-5,10-dion

- 25 Roztok směsi kyseliny 4-(2,5-difluorbenzoyl)nikotinové a 3-(2,5-difluorbenzoyl)isonikotinové z preparativního příkladu 2 (61,07 g) ve 20% oleu (100 ml) se zahřívá na 140 °C a přitom se ve čtyřech podílech přidá 20% oleum (vždy 13,2 ml) ve 20minutovém intervalech. Po čtvrtém přidavku se směs zahřívá 20 minut, potom se ochladí na teplotu místnosti a rozloží se směsí ledu (1500 g), vodou (1500 ml) a 35% NaOH (350 ml). Směs se čtyřikrát extrahuje methylenchloridem (1 x 1000 ml, potom 3 x 500 ml). Spojené organické roztoky se promyjí vodou (2 x 1000 ml), suší se (síranem sodným) a rozpouštědlo se odstraní na rotační odparce. Získaná tmavočervená pevná látka (66,0 g) se rozpustí ve vroucím THF (840 ml) a provede se odbarvení aktivním uhlím (8,40 g). Po 30 minutách se směs za horka zfiltruje a filtrát se zahustí na 200 ml. Získaná sraženina se oddělí odsátím a získá se 6,9-difluorbenzo[g]isochinolin-5,10-dion (43,00 g), t.t. 201 až 203 °C.

- 35 Zahuštěním matečného louhu na 70 ml se získá druhý podíl produktu (3,35 g), t.t. 200 až 202 °C.

Preparativní příklad 8

- 40 9-Fluor-6-methoxybenzo[g]isochinolin-5,10-dion a 6-fluor-9-methoxy[g]isochinolin-5,10-dion

- 45 Roztok methylátu sodného se připraví pod atmosférou dusíku v přikapávací nálevce ze suchého methanolu (97,6 ml) a po částech přidávaného sodíku (2,024 g). Po vymizení sodíku se roztok přikape během 2 h 35 min k míchanému roztoku 6,9-difluorbenzo[g]isochinolin-5,10-dionu z preparativního příkladu 7 (19,615 g) v suchém THF (883 ml) při 20 °C. Po ukončení přidávání se roztok zahustí na polovinu svého objemu na rotační odparce, potom se ochladí na 18 °C na 30 min. Pevná látka se oddělí sáním a promyje se THF (100 ml) potom se suspenduje ve vodě (80 ml) za míchání přes noc a opětnou filtrací se získá pevná látka A (7,4 g).

Matečný THF roztok se zahustí dosucha. Získaná pevná látka se suspenduje ve vodě (78 ml) za míchání po dobu 1 hodiny a filtrací se získá pevná látka B (12,9 g).

Pevná látka A (9,30 g) v methylenchloridu (45 ml) se zahřívá pod refluxem 30 min. Po ochlazení na teplotu místnosti se pevná látka odsaje, promyje se methylenchloridem (5 x 3 ml) a suší se za vakua při 40 °C. Získá se 6-methoxy-9-fluorbenzo[g]isochinolin-5,10-dion (8,65 g) jako čistá sloučenina, t.t. 248 až 250 °C.

5

¹H-NMR (CDCl₃): 4,05 (s, 3H), 7,40 (dd, J=9,39, 3,91 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=10,37, 9,39 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=5,09, 0,78 Hz, 1H), 9,05 (d, J=5,09 Hz, 1H), 9,48 (d, J=0,78 Hz, 1H).

10

Pevná látka B (14,0 g) se rozpustí v methylenchloridu (140 ml) a nerozpustný podíl se odfiltruje. Methylenchloridový roztok se aplikuje na silikagelovou kolonu (630 g) a chromatografuje se za eluce methylenchloridem při tlaku okolí. Když se žluté chromatografické pásy jeví být dobře odděleny, eluuje se kolona směsí methylenchlorid/ethylacetát v poměru od 10/1 do 8/2 až 1/1 a získá se směs 94/6 (HPLC hodnocení) 9-methoxy-6-fluorbenzo[g]isochinolin-5,10-dionu a 6-methoxy-9-fluorbenzo[g]isochinolin-5,10-dionu (6,50 g), t.t. 168 až 170 °C.

15

Preparativní příklad 9

a) 9-fluor-6-hydroxybenzo[g]isochinolin-5,10-dion a

20

9-chlor-6-hydroxybenzo[g]isochinolin-5,10-dion (směs 1/1, reakce v malém měřítku)

25

Směs 9-fluor-6-methoxybenzo[g]isochinolin-5,10-dionu (0,072 g) a chloridu hlinitého (0,112 g) v suchém methylenchloridu (40 ml) se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny pod atmosférou dusíku. Přidá se další podíl chloridu hlinitého (0,190 g) a směs se nechá reagovat pod refluxem 1,5 hodiny a při teplotě místnosti přes noc. Po přidavku solanky (15 ml) se vodná fáze oddělí a extrahuje se methylenchloridem (3 x 5 ml). Spojené organické roztoky se suší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Získá se přibližně 1:1 směs (0,070 g) 9-fluor-6-hydroxybenzo[g]isochinolin-5,10-dionu (pomaleji se pohybující žlutá skvrna na silikagelové destičce pro TLC, eluant methylenchlorid/ethylacetát 70/30) a 9-chlor-6-hydroxybenzo[g]isochinolin-5,10-dionu (rychleji se pohybující žlutá skvrna ve výše uvedeném chromatografickém systému), který se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

30

35

9-Fluor-6-hydroxybenzo[g]isochinolin-5,10-dion má následující ¹H-NMR spektrum (CDCl₃): 7,38 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 9,15 (d, 1H), 9,57 (d, 1H), 12,56 (s, 1H),

9-Chlor-6-hydroxybenzo[g]isochinolin-5,10-dion má následující ¹H-NMR spektrum (CDCl₃): 7,91 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 9,13 (d, 1H), 9,58 (d, 1H), 12,95 (s, 1H):

40

b) 9-Fluor-6-hydroxybenzo[g]isochinolin-5,10-dion a

9-chlor-6-hydroxybenzo[g]isochinolin-5,10-dion (směs 9/1, příprava ve větším měřítku)

45

Chlorid hlinitý (19,05 g) se přidá najednou k míchané refluxujícímu roztoku 6-methoxy-9-fluorbenzo[g]isochinolin-5,10-dionu (7,20 g) v methylenchloridu (432 ml). Po 4 hodinách refluxování se reakční směs ochladí a nalije se do vody (1300 ml). Přidá se methylenchlorid (200 ml) a po 10 min míchání se organická fáze oddělí. Vodný roztok se nasýtí NaCl a dále se extrahuje methylenchloridem (3 x 400 ml). Spojené organické roztoky se promyjí solankou (1000 ml), suší se a rozpouštědlo se odstraní na rotační odparce. Získaná hnědá pevná látka (6,5 g) se rekrystaluje z ethylacetátu/n-hexanu 1/1 (65 ml) a získá se směs 9/1 (podle ¹H-NMR) 9-fluor-6-hydroxybenzo[g]isochinolin-5,10-dionu a 9-chlor-6-hydroxybenzo[g]isochinolin-5,10-dionu (6,00 g), t.t.: částečně taje při 179 až 181 °C, úplné tání při 193 až 195 °C.

50

Preparativní příklad 10

a) 9-Fluor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dion a 9-chlor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dion (směs 1/1, příprava v malém měřítku)

Směs 1:1 9-fluor-6-hydroxybenzo[g]isochinolin-5,10-dionu, preparativní příklad 9a (0,060 g) se rozpustí v suchém pyridinu (2 ml) a přidá se p-toluensulfonylchlorid (0,095 g). Po jedné hodině míchání při teplotě místnosti se přidá triethylamin (0,25 ml) a v míchání se pokračuje další hodinu. Reakční směs se zahustí téměř dosucha a rozdělí se mezi 1N HCl (4 ml), 20% síran amonný (6 ml) a ethylacetát (10 ml). Vodná fáze se oddělí, extrahuje ethylacetátem (3 x 5 ml) a odloží. Spojené organické roztoky se suší nad bezvodým síranem sodným a zahuštěním dosucha se získá směs přibližně 1:1 (0,095 g) 9-fluor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dionu a 9-chlor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dionu, která se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

Čisté jednotlivé sloučeniny mohou být získány chromatografií této směsi na sloupci silikagelu (eluze: methylenchlorid/n-hexan/ethylacetát v poměru od 50/45/5 do 50/40/10 obj./obj./obj.) a mají následující analytické hodnoty:

9-fluor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dion, t.t. 173 až 174 °C,

¹H-NMR (CDCl₃): 2,45 (s, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,50–7,57 (m, 2H), 7,82–7,94 (m, 3H), 9,08 (d, 1H), 9,48 (s, 1H),

9-Chlor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dion, t.t. 180 až 181 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,45 (s, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,78–7,91 (m, 4H), 9,07 (d, 1H), 9,48 (s, 1H).

b) 9-Fluor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dion a 9-chlor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dion (směs 9/1, příprava ve větším měřítku).

Triethylamin (8,20 ml) se přidá k míchané suspenzi 9/1 směsi 9-fluor-6-hydroxybenzo[g]isochinolin-5,10-dionu z preparativního příkladu 9b (5,53 g) a p-toluensulfonylchloridu (8,47 ml) v methylenchloridu (166 ml), červenofialový roztok, který se takto získá, se nechá při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku 1 hodinu a pak se nalije do vody (500 ml). Organická fáze se oddělí a vodný roztok se dále extrahuje methylenchloridem (100 ml). Spojené organické roztoky se suší (síranem sodným) a zahustí se dosucha. Získaná pevná látka se na 1 hodinu suspenduje v n-hexanu (100 ml) a filtrací se získá směs 9:1 (podle ¹H-NMR) 9-fluor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dionu a 9-chlor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dionu (8,85 g). T.t. 156 až 158 °C.

Preparativní příklad 11

Kyselina 3-(5-chlor-2-fluorbenzoyl)isonikotinová a kyselina 4-(5-chlor-2-fluorbenzoyl)-nikotinová

Sek.butyllithium (1,3M v cyklohexanu, 6,0 ml) se přidá po kapkách stříkačkou k míchanému roztoku 1-chlor-4-fluorbenzen (0,97 g) v THF (70 ml) při -75 °C, který je udržován pod atmosférou dusíku. Po dalších 30 minutách míchání se žlutá směs přenesla opláštěvanou kanylou do míchané směsi anhydridu kyseliny pyridin-3,4-dikarboxylové (1,00 g) v THF (100 ml) při -78 °C pod dusíkem. Světležlutý roztok se nechá ohřát na -20 °C na 4 hodiny. THF se odstraní za sníženého tlaku. Získaná pevná žlutá látka se rozpustí ve vodě (10 ml) a ochladí se na 0 °C a okyselí se zředěnou HCl na ledové lázni a výsledná sraženina se odfiltruje. Po zahřátí bílé

pevné látky s acetonem (30 ml), se získá nerozpustný materiál (0,095 g), kterým podle $^1\text{H-NMR}$ analýza je směs 94/4 kyseliny 3-(5-chlor-2-fluorbenzoyl)isonikotinové a kyseliny 4-(5-chlor-2-fluorbenzoyl)nikotinové. T.t. 289 až 291 °C.

- 5 Po odstředění se supernatant odstraní na rotační odparce se získají krystaly ve směsi 94/6 (podle $^1\text{H-NMR}$ analýza) 4-(5-chlor-2-fluorbenzoyl)nikotinové a kyseliny 3-(5-chlor-2-fluorbenzoyl)isonikotinové (0,947 g). T.t. 236 až 237 °C.

- 10 Sublimací této směsi (0,025 g) při 180 až 205 °C (0,5 mm Hg) se získá bílá pevná látka v poměru 98/2 kyseliny 4-(5-chlor-2-fluorbenzoyl)nikotinové a kyseliny 3-(5-chlor-2-fluorbenzoyl)isonikotinové (20 mg).

- 15 Kyselina 4-(5-chlor-2-fluorbenzoyl)nikotinová: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) CD_3OD 9/1: 6,96 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,76 (d, 1H), 9,18 (s, 1H).

Kyselina 3-(5-chlor-2-fluorbenzoyl)isonikotinová: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 7,37 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,90 (d, 1H).

- 20 Preparativní příklad 12

Kyselina 4-(5-chlor-2-fluorbenzoyl)nikotinová

- 25 Zinek-měď (0,75 g) se přidá k míchané směsi kyseliny 4-(5-chlor-2-fluorbenzoyl)nikotinové a kyseliny 3-(5-chlor-2-fluorbenzoyl)isonikotinové z preparativního příkladu 11 (94/6 molárně, 0,60 g) v 75% kyselině mravenčí. Exothermní a plyn vyvíjející reakční směs se míchá 15 minut před zahřátím na 80 °C na 2 hodiny. Po ochlazení na 40 °C se směs zfiltruje přes sintrovanou skleněnou nálevku. Pevná látka se promyje 75% kyselinou mravenčí (1 x 5 ml) a ethylacetátem (2 x 5 ml). Směs se zahustí na rotační odparce na asi 2 ml. Získaný oranžový olej se rozpustí v 0,5N HCl (3 ml) a extrahuje se ethylacetátem (3 x 10 ml), potom se nasatí NaCl a extrahuje ethylacetátem/1,2-dimethoxyethanem (2 x 5 ml). Spojené extrakty se suší síranem sodným a rozpouštědla se odstraní na rotační odparce. Získá se žlutá pěna. Tato pěna se (0,541 g) rekrystaluje z horkého acetonitrilu (1 ml) a získá se kyselina 4-(5-chlor-2-fluorbenzoyl)nikotinová (0,142 g, t.t. 174 až 176 °C).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) CD_3OD 9(1): 4,3 (s, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,12 (s, 1H).

- 40 Preparativní příklad 13

9-Chlor-6-fluorbenzo[g]isochinolin-5,10-dion

- 45 Dýmavá kyselina sírová (30% SO_3 , 0,31 ml) se přidá ke kyselině 4-(5-chlor-2-fluorbenzoyl)nikotinové připravené v preparativním příkladu 12. Tmavá směs se rychle zahřeje na 130 °C na 10 min v baňce opatřené sušicí trubičkou naplněnou bavlnou. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs rozloží ledem (3 g) a extrahuje se methylenchloridem (4 x 7 ml). Spojené extrakty se suší síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní na rotační odparce a získá se 9-chlor-6-fluorbenzo[g]isochinolin-5,10-dion jako žlutá pevná látka (0,045 g, 82% výtěžek). T.t. 204 až 206 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,45 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 9,08 (d, 1H), 9,49 (s, 1H).

Příklad 1

5-(p-Toluensulfonyloxy)-2-methylisochino[7,7,6-cd]indazol-6(2H)-on

- 5 Směs 1:1 9-fluor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dionu a 9-chlor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dionu, preparativní příklad 10a (0,041 g) se rozpustí v suchém pyridinu (2 ml) a přidá se čerstvě připravený 1M roztok N-methylhydrazinu v pyridinu (0,183 ml). Po třech hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs zahustí dosucha a přidá se voda (5 ml), nasycený roztok dihydrogenfosforečnanu sodného (5 ml)
- 10 a extrahuje se několikrát methylenchloridem (50 ml). Spojené organické roztoky se suší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu [eluant: methylenchlorid/ethylacetát 90/10 obj./obj., potom 75/25 (50 ml), potom 60/40 (50 ml) a nakonec 40/60 (50 ml)] a získá se 2-methyl-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on.
- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): 2,42 (s, 3H), 4,25 (s, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,50 (s, 1H).

20 Příklad 2

2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on

- Pod atmosférou dusíku se přidá roztok 2-(dimethylaminoethyl)hydrazinu (J. Med. Chem. 7, 493, 1964, 1,86 g) v bezvodém THF (6,0 ml) během 30 minut k míchané 9:1 směsi 9-fluor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dionu a 9-chlor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dionu z preparativního příkladu 10b (2,4 g) v THF (24 ml), obsahujícím N,N-diisopropylethylamin (1,10 ml). Dojde k mírně exothermní reakci a teplota reakce se zvýší ze 20 °C na 25 °C. Po jedné hodině při teplotě místnosti se reakční směs nalije do vody (240 ml)
- 25 a získaná suspenze se míchá 30 minut. Pevná látka se oddělí odsátím, promyje se vodou a sušením při 40 °C se získá 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on (1,44 g). T.t. 139 až 141 °C.
- 30 ¹H-NMR (CDCl₃): 2,35 (s, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,55 (s, 1H).
- 35

Příklad 3

- 40 2-[2-(N-terc.-Butoxykarbonylamino)ethyl]-5-(5-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]-6(2H)-on

- (2-N-terc.Butoxykarbonylaminoethyl)hydrazin se připraví reakcí N-terc.butoxykarbonyl-2-chlorethylaminu s hydrazinem podle postupu popsaného v J. Med. Chem. 7, 493 (1964). Pod atmosférou dusíku se během 30 minut přidá roztok (2-N-terc.butoxykarbonylaminoethyl)hydrazinu (9,2 g) v bezvodém THF (10 ml) k míchané 9:1 směsi 9-fluor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dionu a 9-chlor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dionu z preparativního příkladu 10b (3,0 g) v THF (25 ml), obsahujícím N,N-diisopropylethylamin (1,38 ml). Dojde ke slabě exothermní reakci a teplota reakční směsi stoupne z 21 na 24 °C. Po míchání po jednu hodinu při teplotě místnosti se získaná sraženina oddělí odsátím, promyje se THF/n-hexan 1/1 (15 ml) a suší se při 40 °C za vakua a získá se 2-[2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl]-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on (1,33 g). T.t. 206 až 208 °C.
- 45
- 50

¹H-NMR (CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 2,45 (s, 3H), 3,75 (q, 2H), 4,70 (t, 2H), 4,92 (š, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 9,50 (s, 1H).

5 Příklad 4

2-{2-[(2-Hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-c]indazol-6(2H)-on

10 Roztok 2-[(2-hydroxyethylamino)ethyl]hydrazinu [J. Het. Chem., 26, 85, (1989), 0,179 g] v absolutním ethanolu (0,5 ml) se přikape do míchaného roztoku 9:1 směsi 9-fluor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dionu a 9-chlor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dionu z preparativního příkladu 10b (0,200 g) v THF (2,0 ml), obsahujícím triethylamin (0,073 ml). Po 2 hodinách míchání při teplotě místnosti se přidá další podíl 2-[(2-hydroxyethylamino)ethyl]hydrazinu (0,179 g) v absolutním ethanolu (0,5 ml) a po dvou dalších
15 hodinách se reakční směs zahustí na objem asi 1 ml. Přidá se voda (20 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Sraženina se odfiltruje, suší se za vakua při 40 °C a potom se rozmíchá ve vroucím ethylacetátu a získá se 2-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on (0,060 g). T.t. 131 až 133 °C.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆/D₂O): 2,45 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,40 (s, 1H).

25 Příklad 5

Příprava 2-(aminoalkyl)-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-onů

Použitím postupů z příkladů 1-4 se získají následující sloučeniny reakcí směsi 9-fluor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dionu a 9-chlor-6-(p-toluensulfonyloxy)benzo[g]isochinolin-5,10-dionu z preparativního příkladu 10, se substituovaným hydrazinem
30 vybraným ze skupiny, zahrnující 2-(diethylaminoethyl)hydrazin [J. Med. Chem., 7, 493 (1964)], 3-dimethylaminopropylhydrazin [J. Med. Chem. 23, 1491 (1986)], 2-aminoethylhydrazin [J. Med. Chem. 23, 1491, (1986)], 2-(methylaminoethyl)hydrazin, 2-hydroxyethylhydrazin, 3-aminopropylhydrazin [J. Med. Chem., 23, 1491 (1986)];

2-[2-(diethylamino)ethyl]-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

2-[3-(dimethylamino)propyl]-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

40 2-[2-(amino)ethyl]-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

2-[2-(methylamino)ethyl]-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

45 2-[3-(amino)propyl]-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on.

Příklad 6

50 5-Chlor-2-methylisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on

Roztok methylhydrazinu (0,76 M, 0,021 g) v pyridinu (0,6 ml) se přikape během dvou minut k míchanému roztoku 9-chlor-6-fluorbenzo[g]isochinolin-5,10-dionu z preparativního příkladu 13 v pyridinu (0,5 ml) chlazenému na ledové lázni. Po 6 minutách se ve tmavém roztoku
55 objeví žlutá sraženina. Po 1,3 h se reakční směs redukuje na asi polovinu svého objemu mírným

proudem dusíku a rozloží se ledem (5 g). Světležlutá sraženina se odsaje a promyje se ledovou vodou (2 x 1 ml) a suší se za vakua. Žlutá pevná látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluant: chloroform/methanol 96/4 obj./obj.) a získá se 5-chlor-2-methylisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on (0,033 g, 71% výtěžek) jako žlutá pevná látka. T.t. 244 až 245 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4,25 (s, 3H), 7,59 (dd, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,55 (s, 1H).

10 Příklad 7

Příprava 2-(aminoalkyl)-5-chlorisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-onů

15 Za použití postupu z příkladu 6 se získají následující sloučeniny reakcí 9-chlor-6-fluorbenzo[g]isochinolin-5,10-dionu z preparativního příkladu 13 se substituovaným hydrazinem vybraným ze skupiny, zahrnující (2-N-terc.butoxykarbonylaminoethyl)hydrazin, 2-(dimethylaminoethyl)hydrazin [J. Med. Chem., 7, 493 (1964)], 2-(diethylaminoethyl)hydrazin [J. Med. Chem., 7, 493 (1964)], 2-[(2-hydroxyethylamino)ethyl]hydrazin [J. Het. Chem., 26, 85 (1989)], 3-dimethylaminopropylhydrazin [J. Het. Chem., 23, 1491 (1986)], 2-aminoethylhydrazin [J. Het. Chem., 23, 1491 (1986)], 2-(methylaminoethyl)hydrazin, 2-hydroxyethylhydrazin, 3-aminopropylhydrazin [J. Het. Chem., 23, 1491 (1986)]:

2-[2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl]-5-chlorisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on, t.t. 226 až 228 °C,

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 1,30 (s, 9H), 3,58 (t, 2H), 4,63 (t, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,40 (s, 1H),

2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-chlorisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on, t.t. 160 až 161 °C,

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,32 (s, 6H), 2,95 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,88 (d, 1H), 9,60 (s, 1H),

2-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-chlorisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

35 2-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-chlorisochinolin[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

2-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-chlorisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on, t.t. 148 až 152,5 °C,

40 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 2,75 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 4,63 (t, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,73 (d, 1H), 9,40 (s, 1H),

2-[3-(dimethylamino)propyl]-5-chlorisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

45 2-[2-(amino)ethyl]-5-chlorisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

2-[2-(methylamino)ethyl]-5-chlorisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

50 2-[2-(hydroxy)ethyl]-5-chlorisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

2-[3-(amino)propyl]-5-chlorisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on.

Příklad 8

5-{{2-(Dimethylamino)ethyl}amino}-2-methylisochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on

- 1M roztok N,N-dimethylethylendiaminu v pyridinu (0,10 ml) se přidá k míchané suspenzi 2-methyl-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-onu (0,02 g) v suchém pyridinu (2 ml). Po jedné hodině míchání při teplotě místnosti se reakční směs zahřeje na 70 °C na 13 hodin a po 2, 4 a 11 hodinách se přidá další množství roztoku N,N-dimethylethylendiaminu (0,1, 0,05, 0,05 ml). Pyridin a přebytek N,N-dimethylethylendiaminu se odstraní destilací za sníženého tlaku a získaný zbytek se rozdělí mezi CH₂Cl₂ (50 ml) a solanku (10 ml) ke které se přidá nasycený roztok hydrogenuhlíčitanu sodného (1 ml). Organický roztok se suší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní destilací. Získaný oranžový zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu [eluent: CHCl₃/MeOH 95/5 (30 ml) a pak CHCl₃/MeOH/NH₄OH 90/15/0,5 (50 ml)] a získá se 2-methyl-5-{{2-(dimethylamino)ethyl}amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on (0,11 g) jako červenooranžová pevná látka. T.t. 208 až 216 °C (rozkl.).

¹H-NMR (CDCl₃): 2,40 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 3,57 (q, 2H), 4,25 (s, 3H), 6,97 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,30 (št, 1H), 9,62 (d, 1H).

Příklad 9

2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-{{2-(dimethylamino)ethyl}amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on

- Roztok 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-onu z příkladu 2 (0,463 g) a 2-(dimethylamino)ethylaminu (0,80 ml) v suchém pyridinu (4,63 ml) se zahřívá na 80 °C 1 h, 30 min pod dusíkem. Roztok se pak zahustí dosucha a získaný tmavý zbytek se rozdělí mezi solanku (30 ml) a ethylacetát (4 x 25 ml). Spojené organické roztoky se suší nad síranem sodným a zahustí se na asi 3 ml. Po přidavku n-hexanu (12 ml) a jedné hodině míchání se sraženina odsaje a získá se 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-{{2-(dimethylamino)ethyl}amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on (0,23 g). T.t. 150 až 152 °C,

¹H-NMR (CDCl₃): 2,32 (s, 6H), 2,40 (s, 6H), 2,70 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,60 (q, 2H), 4,65 (t, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,30 (š, 1H), 9,65 (s, 1H).

Příklad 10

2-[2-(N-terc.Butoxykarbonylamino)ethyl]-5-{{2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl}amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on

- Suspenze 2-[2-(N-terc-butoxykarbonylamino)ethyl]-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-onu z příkladu 3 (0,535 g) a N-(terc.butoxykarbonyl)ethylendiaminu [připraven podle Synt. Comm., 20, 2559 (1990), 1,12 g] v suchém pyridinu (5,35 ml) se zahřívá na 80 °C. Tmavý roztok takto získaný se udržuje na této teplotě 5 hodin, potom se zahustí dosucha a rozdělí se mezi solanku (30 ml) a ethylacetát (2 x 25 ml). Oranžověčervená pevná látka nerozpustná ve dvojfázové směsi se oddělí sáním a suší se při 40 °C za vakua (0,43 g).

Tento materiál (0,60 g) se čistí sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluant: methylenchlorid/methanol od 90/10 do 70/30 obj./obj.). Frakce, obsahující produkt se spojí a zahustí se na asi 20 ml a 2-[2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl]-5-{{2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl}amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on se oddělí jako červenooranžové krystaly (0,45 g). T.t. 211 až 213 °C.

¹H-NMR (CDCl₃/DMSO-d₆ 9/1): 1,3 (s, 9H), 1,4 (s, 9H), 3,32 (q, 2H), 3,58 (m, 4H), 4,58 (t, 2H), 6,20 (š, 1H), 6,40 (š, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,20 (š, 1H), 9,49 (s, 1H).

5

Příklad 11

2-[2-(N-terc.Butoxykarbonylamino)ethyl]-5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on

10

Suspenze 2-[2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl]-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-onu (0,056 g) a 2-(dimethylamino)ethylaminu (0,80 ml) v suchém pyridinu (0,50 ml) se zahřívá na 80 °C. Získaný tmavý roztok se udržuje na této teplotě 1 hodinu, potom se ponechá přes noc při teplotě místnosti. Získaná tmavá sraženina se odsaje a čistí se sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluant ethylacetát a pak methylenchlorid/methanol 9/0,5 obj./obj.) a získá se 2-[2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl]-5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on (0,024 g) jako červenooranžová pevná látka. T.t. 225 až 227 °C (z methylenchloridu).

15

¹H-NMR (CDCl₃): 1,43 (s, 9H), 2,40 (s, 6H), 2,7 (t, 2H), 3,55 (q, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,65 (t, 2H), 5,23 (šm, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,76 (d, 1H), 9,6 (s, 1H).

20

Příklad 12

25

Isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ony

Postupem podle příkladů 8 až 11 se připraví následující sloučeniny reakcí 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-onu z příkladu 2, 2-[2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl]-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-onu z příkladu 3 nebo 2-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-(p-toluensulfonyloxy)isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-onu z příkladu 4 se vhodně substituovaným aminem:

30

2-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

35

¹H-NMR (CDCl₃): 3,25 (m, 6H), 3,61 (t, 4H), 3,71 (m, 4H), 3,98 (q, 2H), 4,65 (t, 2H), 5,31 (š, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,30 (š, 1H), 9,69 (s, 1H),

40

2-{2-[(2-Hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-[[3-(amino)propyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

¹H-NMR (CDCl₃): 2,05 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,58 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,78 (q, 2H), 4,62 (t, 2H), 5,20 (š, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,15 (š, 1H), 9,30 (t, 1H), 9,71 (s, 1H),

45

2-{2-[(2-Hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-[[2-(amino)ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

50

¹H-NMR (CDCl₃): 3,20 (m, 4H), 3,58 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,86 (q, 2H), 4,61 (t, 2H), 5,15 (š, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,15 (š, 1H), 9,30 (t, 1H), 9,71 (s, 1H),

55

2-{2-[(2-Hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-[[2-(methylamino)ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

¹H-NMR (CDCl₃): 2,61 (s, 3H), 3,06 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,88 (q, 2H), 4,65 (t, 2H), 5,10 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,99 (š, 2H), 9,35 (t, 1H), 9,66 (s, 1H).

5

2-{2-[(2-Hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}isochino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-on,

10

¹H-NMR (CDCl₃): 2,42 (s, 6H), 2,75 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,58 (q, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 4,61 (t, 2H), 5,15 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,11 (š, 1H), 9,35 (t, 1H), 9,65 (s, 1H),

15

2-{2-[(2-Hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-{[2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl]amino}-isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD): 1,40 (s, 9H), 3,31 (m, 4H), 3,52 (q, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,71 (t, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,76 (d, 1H), 9,61 (s, 1H),

20

2-[2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl]-5-{[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino}-isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD): 1,45 (s, 9H), 3,18 (m, 4H), 3,73 (q, 2H), 3,80 (m, 4H), 4,67 (t, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,60 (s, 1H),

25

2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-{[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on, t.t. 156 až 157 °C,

¹H-NMR (CDCl₃): 2,30 (s, 6H), 2,91 (m, 4H), 3,08 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,60 (t, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,45 (š, 1H), 9,60 (s, 1H),

30

2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-{[2-(amino)ethyl]amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD): 2,30 (s, 6H), 2,95 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H), 9,51 (s, 1H).

35

Příklad 13

5-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}-2-methylisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on

40

5-Chlor-2-methylisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on z příkladu 6 (0,013 g) se přidá 2-(dimethylamino)ethylaminu (0,34 ml). Žlutá směs se zahřeje rychle na teplotu refluxu a udržuje se při ní 1 hodinu. Přebytek diaminu se odstraní z oranžového roztoku mírným proudem dusíku. Získaná oranžová směs se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu s elučním gradientem [1 % methanol/chloroform (25 ml), 2 % methanol/chloroform (25 ml), 4 % methanol/chloroform (25 ml), 8 % methanol/chloroform (25 ml), 12 % methanol/chloroform (25 ml), 16 % methanol/chloroform (50 ml)] a získá se 5-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-2-methylisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on (0,010 g) jako hnědooranžová pevná látka. T.t. 212 až 216 °C.

50

¹H-NMR (CDCl₃): 2,36 (s, 6H), 2,69 (t, 2H), 3,54 (q, 2H), 4,21 (s, 3H), 6,91 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,19 (š, 1H), 9,67 (s, 1H).

Příklad 14

2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on

5

Pod atmosférou dusíku se přidá N,N-dimethylethylendiamin (1,79 ml) k míchanému roztoku 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-chlorisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-onu (0,539 g) v pyridinu (6,80 ml) a výsledný roztok se zahřívá na 80 °C 12 hodin. Pyridin a přebytek N,N-dimethylethylendiaminu se odstraní na rotační odparce a získaný zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluce nejprve methylenchloridem, potom methylenchloridem/methanolem 95/5 a nakonec methylenchloridem/methanolem/konc.amoniakem od 95/5/0,5 do 95/5/1 obj./obj./obj. Frakce, obsahující žlutý požadovaný produkt se spojí a rozpouštědla se odstraní na rotační odparce. Získaný zbytek se (0,529 g) krystaluje z diisopropyletheru a získá se 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on jako žlutý prášek (0,291 g). T.t. 110 až 111 °C.

15

¹H-NMR (CDCl₃): 2,31 (s, 6H), 2,38 (s, 6H), 2,71 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,55 (q, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,30 (š.t, 1H), 9,71 (s, 1H).

20

Příklad 15

Ischino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ony

25 Použitím postupů z příkladů 13 nebo 14 se připraví následující sloučeniny reakcí 2-[2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl]-5-chlorisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-onu, 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-chlorisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-onu nebo 2-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-chlorisochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-onu z příkladu 7:

30 2-[2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl]-5-[[2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl]amino]-isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on, t.t. 211 až 213 °C.

35 ¹H-NMR (CDCl₃): 1,40 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 3,55 (q, 2H), 3,65 (q, 2H), 3,77 (q, 2H), 4,69 (t, 2H), 5,55 (š, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,10 (š.t, 1H), 9,38 (s, 1H).

2-[2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl]-5-[[2-(amino)ethyl]amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on

40 (reakce provedena při 50 °C v DMSO jako rozpouštědlo), t.t. 221 až 222 °C,

¹H-NMR (CDCl₃): 1,43 (s, 9H), 3,13 (t, 2H), 3,58 (q, 2H), 3,75 (q, 2H), 3,67 (t, 2H), 5,05 (š, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,30 (š, 1H), 9,75 (s, 1H),

45 2-[2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl]-5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]-isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD): 1,48 (s, 9H), 3,25 (m, 4H), 3,74 (q, 2H), 3,80 (m, 4H), 4,68 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,75 (s, 1H),

50

2-[2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl]-5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

¹H-NMR (CDCl₃): 1,44 (s, 9H), 2,31 (s, 6H), 2,75 (t, 2H), 3,68 (q, 2H), 3,75 (q, 2H), 4,68 (t, 2H), 5,10 (šm, H), 7,03 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,33 (š.t, 1H), 9,71 (s, 1H),

- 5 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-{[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino}isochino[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-on,

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD): 2,40 (s, 6H), 2,95 (t, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 4,70 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,70 (s, 1H),

- 10 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-{[2-(amino)ethyl]amino}isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

¹H-NMR (CDCl₃): 2,39 (s, 6H), 2,95 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,68 (q, 2H), 4,68 (t, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,33 (š.t, 1H), 9,72 (s, 1H),

- 15 2-{2-[(2-Hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-{[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino}isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on

(reakce provedena při 52 °C v DMSO jako rozpouštědle), t.t. 148 až 151 °C,

- 20 ¹H-NMR (D₂O): 2,75 (m, 6H), 2,95 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 4,05 (m, 2H), 6,10 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,95 (d, 1H),

- 25 2-{2-[(2-Hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-{[2-(amino)ethyl]amino}isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD): 2,97 (t, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,68 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,66 (t, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,76 (s, 1H),

- 30 2-{2-[(2-Hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-{[3-(amino)propyl]amino}isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD): 2,09 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,53 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,66 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,68 (s, 1H),

- 35 2-{2-[(2-Hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-{[2-(methylamino)ethyl]amino}isochino[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-on,

- 40 ¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD): 2,48 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,58 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 4,67 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,67 (s, 1H),

2-{2-[(2-Hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}isochino[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-on,

- 45 ¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD): 2,31 (s, 6H), 2,72 (t, 2H), 3,33 (m, 4H), 3,57 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,71 (t, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,70 (s, 1H),

2-{2-[(2-Hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-{[2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl]amino}-isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

- 50 ¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD): 1,41 (s, 9H), 3,29 (m, 4H), 3,56 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 4,68 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,68 (s, 1H).

Příklad 16

Odstranění terc.butoxykarbonylové chránicí skupiny

- 5 Pod atmosférou dusíku se ethanolický roztok bezvodého HCl (5N, 0,40 ml) přikape do míchané suspenze 2-[2-(N-terc.butoxykarbonylamino)ethyl]-5-{[2-(N-terc.butoxykarbonylamino)-ethyl]amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on z příkladu 10 (0,104 g) v absolutním ethanolu (2,1 ml). Výchozí materiál se rozpustí a pak dojde k vysrážení tmavě červené pevné látky během
10 přidavku ethanolického HCl. Tato pevná látka se znovu rozpustí v absolutním ethanolu a roztok se zahřeje na 40 °C na 2 hodiny 30 minut. Během zahřívání je pozorována tvorba červeno-amarantové sraženiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá diethylether (10 ml) a sraženina se odsaje pod dusíkem. Získá se 2-[2-(amino)ethyl]-5-{[2-(amino)ethyl]amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on, trihydrochlorid (0,070 g). T.t. 247 až 250 °C.

- 15 ¹H-NMR (D₂O): 3,40 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,87 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H), 9,10 (s, 2H).

UV (H₂O): λ_{max}(E_{1%}) = 230 nm (650 cm), 2,40 nm (555 cm), 370 nm (244 cm), 591 nm (342 cm).

20

Příklad 17

Postupem podle příkladu 16 se připraví následující sloučeniny jako trihydrochloridové soli, jestliže se vychází ze vhodných N-terc.butoxykarbonylderivátů z příkladu 11, 12, 14 nebo 15:

25

2-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}-5-{[2-(amino)ethyl]amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

- 30 ¹H-NMR (D₂O): 3,07 (t, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,69 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,83 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,78 (d, 1H), 9,15 (s, 1H),

2-[2-(amino)ethyl]-5-{[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

- 35 ¹H-NMR (D₂O): 3,28 (t, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,85 (m, 4H), 4,90 (t, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,72 (d, 1H), 9,77 (s, 1H),

2-[2-(amino)ethyl]-5-{[(2-dimethylamino)ethyl]amino}isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on, t.t. 224 °C (rozkl.),

40

¹H-NMR (D₂O): 3,00 (s, 6H), 3,60 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,93 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,77 (α, 1H), 9,43 (s, 1H),

UV (HCl 0,1N): λ_{max}(E_{1%}) = 236 nm (485 cm), 382 nm (205 cm), 507 nm (232 cm),

45

2-[2-(amino)ethyl]-5-{[2-(amino)ethyl]amino}isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on, t.t. nad 260 °C,

- 50 ¹H-NMR (D₂O): 3,42 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 5,05 (t, 2H), 7,32 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 9,55 (s, 1H),

UV (HCl 0,1N): λ_{max}(E_{1%}) = 245 nm (622 cm), 275 nm (181 cm), 351 nm (258 cm), 472 nm (327 cm), 494 nm (353 cm),

2-[2-(amino)ethyl]-5-{[-(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}amino} isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

2-[2-(amino)ethyl]-5-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino} isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on.

5

Příklad 18

2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-{[2-(amino)ethyl]amino} isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on-dimaleát

10

Roztok kyseliny maleinové (0,30 g) v absolutním ethanolu (0,4 ml) se přikape do míchaného roztoku 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-{[2-(amino)ethyl]amino} isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-onu z příkladu 12 (0,030 g) v absolutním ethanolu (1,5 ml) udržovanému na 50 °C. Po ukončení přidávání se reakční směs udržuje na 50 °C 3 minuty a pak se ochladí na teplotu místnosti. Po jedné hodině se vyloučený červenoamarantový krystalický materiál odfiltruje, promyje se ethanolem a suší se za vakua při 40 °C. Získá se 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-{[2-(amino)ethyl]amino} isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on-dimaleát (0,029 g). T.t. 175 a 175,5 °C.

15

¹H-NMR (D₂O): 3,00 (s, 6H), 3,40 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,90 (t, 2H), 6,00 (s, 4H), 7,00 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,00 (s, 1H),

UV (HCl, 0,1N): λ_{max}(E_{1%}) = 236 nm (436 cm), 382 nm (169 cm), 507 nm (190 cm).

20

Příklad 19

Postupem podle příkladu 18 se připraví následující maleátové soli salifikací odpovídajících isochinoindazol-6(2H)-onů kyselinou maleinovou:

30

2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino} isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on-dimaleát, t.t. 189 až 191 °C,

35

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,88 (s, 12H), 3,37 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,95 (q, 2H), 5,01 (t, 2H), 6,00 (s, 4H), 7,38 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,20 (št, 1H), 9,55 (s, 1H),

UV (H₂O): λ_{max}(E_{1%}) = 368 nm (154 cm), 469 nm (206 cm), 490 nm (211 cm),

40

2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino} isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on-dimaleát, t.t. 142 až 146 °C,

¹H-NMR (D₂O): 3,00 (s, 6H), 3,05 (s, 6H), 3,60 (t, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 5,07 (t, 2H), 6,15 (s, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,30 (s, 1H),

45

UV (H₂O): λ_{max}(E_{1%}) = 292 nm (108 cm), 352 nm (133 cm), 476 nm (215 cm),

2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-{[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino} isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on-dimaleát, t.t. 156 až 157 °C,

50

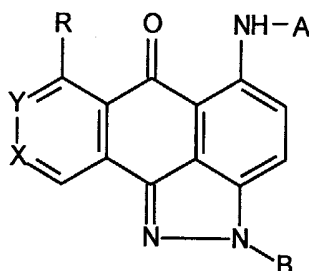
¹H-NMR (D₂O): 3,05 (s, 6H), 3,30 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,88 (m, 4H), 4,03 (t, 2H), 4,96 (t, 2H), 6,00 (s, 4H), 7,00 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,05 (s, 1H),

UV (H₂O): λ_{max}(E_{1%}) = 368 nm (1057 cm), 491 nm (210 cm).

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. 2-Aminoalkyl-5-aminoalkylamino substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony s protinádorovou účinností, obecného vzorce I



10

(I),

v němž

R je vodík nebo hydroxyl,

15

jeden ze substituentů X a Y značí uhlík a druhý dusík, s tou podmínkou, že je-li Y dusík, je R vodík,

20

A a B jsou stejné nebo rozdílné a vybrány ze skupiny zahrnující C_{1-10} alkyl nebo fenyln- C_{1-4} alkyl, C_{2-10} alkyl mající jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující OR_1 a NR_2R_3 , C_{2-10} alkyl přerušovaný jedním nebo dvěma atomy kyslíku nebo jednou $-NR_4-$ skupinou a popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma hydroxyly nebo NR_2R_3 skupinami,

25

R_1 je vodík, C_{1-6} alkyl, fenyln, fenyln- C_{1-4} alkyl, $-S(O_2)R_5$ nebo C_{2-6} alkyl, popřípadě substituovaný NR_2R_3 ,

30

R_2 a R_3 jsou stejné nebo rozdílné a značí vodík, C_{1-10} alkyl, fenyln- C_{1-4} alkyl, fenyln, C_{2-10} alkyl substituovaný jedním nebo dvěma hydroxyly, nebo R_2 a R_3 tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, ethyleniminový kruh nebo 5 či 6členný aromatický nebo nearomatický heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva heteroatomy jimiž jsou síra, kyslík nebo dusík,

R_4 je vybrán ze skupiny vodík, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} hydroxyalkyl, C_{2-10} alkyl substituovaný NR_2R_3 , fenyln- C_{1-4} alkyl nebo fenyln,

35

R_5 je C_{1-10} alkyl nebo fenyln- C_{1-4} alkyl,

jako volné báze a jejich soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

40

2. Substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R_2 a R_3 tvoří heterocyklický kruh, značící 1-imidazolyl, 1-pyrrolyl, 1-tetrahydropyrrolyl, 1-pyrazolyl, 4-morfolinyl, 1-piperidinyl, 1-piperazinyl, 1-(4-methyl)piperazinyl nebo 1-(4-benzyl)piperazinyl, a ostatní substituenty mají shora uvedené významy.

45

3. Substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž Y je uhlík a X je dusík a ostatní substituenty mají shora uvedené významy.

4. Substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž Y je dusík a X je uhlík a ostatní substituenty mají shora uvedené významy.
5. Substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R je vodík a ostatní substituenty mají shora uvedené významy.
6. Substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R je vodík a A a B jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující skupiny $-(CH_2)_p-NH_2$, v níž p je celé číslo 2 nebo 3, $-(CH_2)_p-NR_2R_3$, kde p má předchozí význam a R_2 a R_3 značí metyly, $-(CH_2)_p-NR_2R_3$, kde p má uvedený význam a R_2 je vodík a R_3 je methyl, $-(CH_2)_p-OH$, kde p má uvedený význam, $-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-OH$, kde p a q jsou nezávisle celá čísla 2 nebo 3, a X a Y mají shora uvedené významy.
7. Substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony podle nároku 1 zahrnující
- 2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]-5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]-5-[(3-aminopropyl)amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]-5-[(2-aminoethyl)amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]-5-[[2-(methylamino)ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]-5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]-5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on.
8. Substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony podle nároku 1 zahrnující
- 2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]-5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]-5-[(3-aminopropyl)amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]-5-[(2-aminoethyl)amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]-5-[[2-(methylamino)ethyl]amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]-5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 5-[(3-aminopropyl)amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

- 5-[(2-aminomethyl)amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 5-[[2-(methylamino)ethyl]amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochinolino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-on,
- 5-[(3-aminopropyl)amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 5-[(2-aminoethyl)amino]-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 5-[[2-(methylamino)ethyl]amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[2-aminoethyl]-5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[2-aminoethyl]-5-[(3-aminopropyl)amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[2-aminoethyl]-5-[(2-aminoethyl)amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[2-aminoethyl]-5-[[2-(methylamino)ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[2-aminoethyl]-5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[3-aminopropyl]-5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[3-aminopropyl]-5-[(3-aminopropyl)amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[3-aminopropyl]-5-[(2-amino)ethylamino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[3-aminopropyl]-5-[[2-(methylamino)ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[3-aminopropyl]-5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,
- 5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]-2-[3-aminopropyl]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]-2-[2-aminoethyl]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,
- 2-[(2-methylamino)ethyl]-5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-on,
- 2-[(2-methylamino)ethyl]-5-[(3-aminopropyl)amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

2-[(2-methylamino)ethyl]-5-[(2-aminoethyl)amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

2-[(2-methylamino)ethyl]-5-[[2-(methylamino)ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

2-[(2-methylamino)ethyl]-5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on,

2-[(2-methylamino)ethyl]-5-[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]isochino[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-on,

2-[(2-methylamino)ethyl]-5-[(3-aminopropyl)amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

2-[(2-methylamino)ethyl]-5-[(2-aminoethyl)amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

2-[(2-methylamino)ethyl]-5-[[2-(methylamino)ethyl]amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

2-[(2-methylamino)ethyl]-5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

2-methyl-5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]isochino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on a

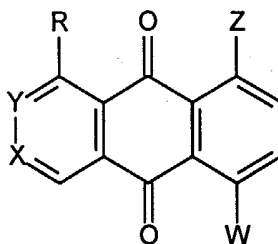
2-methyl-5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]isochino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-on,

jako volné báze a jejich soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

9. Použití 2-aminoalkyl-5-aminoalkylamino substituovaných isochinoindazol-6-(2H)-onů podle nároků 1 až 8 pro výrobu farmaceutického přípravku proti nádorům.

10. Farmaceutický přípravek pro léčení nádorů, **v y z n a ě n ý t í m**, že jako účinnou látku obsahuje substituované isochinoindazol-6-(2H)-ony podle nároků 1 až 8 ve spojení s farmaceuticky přijatelnými ředidly nebo přísadami.

11. Způsob výroby 2-aminoalkyl-5-aminoalkylamino substituovaných isochinoindazol-6-(2H)-onů podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž všechny substituenty mají významy definované v nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že se sloučenina obecného vzorce III

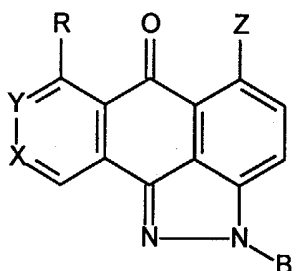


(III),

v němž Z je p-toluensulfonyloxyskupina nebo chlor a W je fluor nebo chlor, s tou podmínkou, že Z a W neznačí současně chlor, a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 1, uvede v reakci s alkylhydrazinem obecného vzorce IV



kde B' má významy uvedené pro B u vzorce I, nebo B' je skupina, kterou lze převést na B odstraněním chránicích skupin primárních aminů popřípadě přítomných v B', za vzniku sloučeniny obecného vzorce II

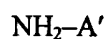


5

(II),

v němž všechny substituenty mají shora uvedené významy, načež se získaná sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V

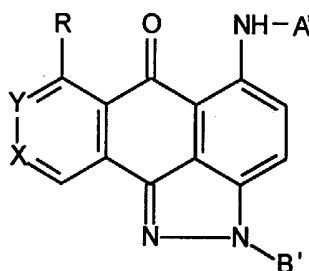
10



(V),

kde A' má stejné významy jako A u vzorce I, nebo A' je skupina, kterou lze převést na A odstraněním chránicích skupin primárních nebo sekundárních aminů popřípadě přítomných v A', za vzniku sloučenin vzorce I'

15



(I'),

20 v němž všechny substituenty mají shora uvedené významy,

a jsou-li A' a/nebo B' rozdílné od A a/nebo B, převedou se sloučeniny vzorce I' na sloučeniny vzorce I odstraněním chránicích skupin primárních a/nebo sekundárních aminů popřípadě přítomných v A'.

25

30

Konec dokumentu
