PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.10.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.10.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9721964**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.10.2000**
(Věstník č. 10/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/06353**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/20608**

(21) Číslo dokumentu:
2000 -1340

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:

C 07 D 217/22
C 07 D 405/04
C 07 D 401/06
C 07 D 409/04
C 07 D 491/04
A 61 K 31/47
A 61 P 17/02

//(C 07 D 491/04, C 07 D 317:00, C 07 D 221:00)

(71) Přihlašovatel:
PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:
Barber Christopher Gordon, Sandwich, GB;
Dickinson Roger Peter, Sandwich, GB;
Fish Paul Vincent, Sandwich, GB;

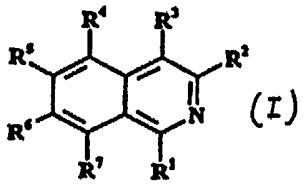
(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Isochinoliny jako inhibitory urokinázy

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde jeden z R^1 a R^2 je H a zbývající je $N=C(NH_2)_2$ nebo $NHC(=NH)NH_2$ a ostatní substituenty mají specifický význam, jsou inhibitory urokinázy (uPA)



(I)

CZ 2000 - 1340 A3

04.07.00 2000-1340

Isochinoliny jako inhibitory urokinázy

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká určitých isochinolinů, užitečných jako inhibitory urokinázy, zejména isochinolinylguanidinů užitečných jako inhibitory urokinázy.

Dosavadní stav techniky

Urokináza (plasminogenní aktivátor urinárního typu nebo uPA; klasifikační číslo International Union of Biochemistry EC.3.4.21.31) je serinová proteáza produkovaná velkým množstvím různých buněčných typů (buňky hladkých svalů, fibroblasty, endotheliální buňky, makrofágy a nádorové buňky). Bylo prokázáno, že hrají důležitou úlohu při buněčné invazi a tkáňové přeměně. Základním substrátem pro uPA je plasminogen, který je konvertován uPA vázaným na povrch buňky a získá se serinový proteázový plasmin. Lokálně produkované vysoké koncentrace plasminu zprostředkují buněčnou invazi poruchou extracelulární matrice. Důležité postupy zahrnující buněčnou invazi a přeměnu tkání zahrnují hojení ran, přestavbu kostí, angiogenezi, invazivnost nádorů a rozvinutí metastáz.

Uspokojivé účinky urokinázových inhibitorů byly popsány za použití antiurokinázových monoklonálních protilátek a určitých dalších známých inhibitorů urokinázy. Například antiurokinázové monoklonální protilátky byly popsány jako blokující buněčnou invazivnost *in vitro* (W. Hollas, a kol., *Cancer Res. 51:3690; A. Meissauer, a kol., Exp. Cell. Res.* 192:453 (1991); nádorové metastázy a invazi *in vivo* (L. Ossowski, *J. Cell Biol.* 107:2437 (1988)); L. Ossowski, a kol., *Cancer Res.* 51:274 (1991)) a angiogenezi *in vivo* (J. A. Jerdan a kol., *J. Cell Biol.* 115 [3 Pt 2]: 402a (1991). Rovněž Amilorid™, známý inhibitor urokinázy mírné potence je

uváděn jako inhibitor nádorových metastáz *in vivo* (J. A. Kellen a kol., *Anticancer Res.*, 8:1373 (1988) a angiogenéze a tvorby kapilární sítě *in vitro* (M. A. Alliergo a kol., *J. Cell Biol.* 115 [3 Pt 2]: 402a).

Stavy zvláštního zájmu pro léčbu inhibitory urokinázy zahrnují chronické kožní vředy (zahrnující žilní vředy a otlačeniny a proleženiny), které jsou důležitou příčinou vzniku nemocnosti u stárnoucí populace a představují značné ekonomické problémy ve zdravotním systému. Chronické kožní vředy jsou charakterizovány přebytkem nekontrolované degradace vedoucí k rozšíření vředu, ztráty funkčnosti matricových molekul (například fibronektinu) a retardace epitelizace a hojení vředů. Řada výzkumných skupin zkoumala enzymy, které způsobují přebytek degradace v prostředí ran a byla objasněna role plasminogenových aktivátorů (M.C. Stacey akol., *Br. J. Surgery*, 80, 596; M. Palolahti a kol., *Exp. Dermatol.*, 2, 29, 1993; A.A. Rogers a kol., *Wound Repair and Regen.*, 3, 273, 1995). Normální lidská kůže vykazuje nízkou úroveň plasminogenových aktivátorů, které jsou lokalizovány do krevních cév a identifikovány jako plasminogenový aktivátor (tPA). Naproti tomu chronické vředy vykazují vysoké úrovně plasminogenového aktivátoru urokinázového typu (uPA), lokalizovaně rozptýlené na okraji a v lézi vředu a jsou snadno detekovatelné v kapalině rány.

uPA může působit na hojení rány několika způsoby. Plasmin, produkovaný aktivací plasminogenu může způsobit kolaps extracelulární matrice jak nepřímými (přes aktivace matricové metalloproteázy) tak přímými způsoby. Bylo prokázáno, že plasmin degraduje některé složky extracelulárních matricových komponent, zahrnující želatinu, fibronektin, proteoglykanové jádrové proteiny a rovněž jeho hlavní substrát, fibrin. Zatímco aktivace matricových metalloproteáz (MMP) se může provádět řadou zánětlivých buněčných proteáz (například elastáza a cathepsin G), kaskáda uPA/plasmin může být

prokázána v aktivaci MMP *in situ*, poskytujíce širokou kapacitu pro degradaci všech složek extracelulární matrice. Dále, vedle tohoto účinku na produkci plasminu, bylo ukázáno, že uPA katalyzuje přímé štěpení fibronektinu za vzniku antiproliferativních peptidů. Tak nadměrná exprese uPA v prostředí rány silně podporuje nekontrolovanou degradaci matrice a inhibici obnovy tkáně. Inhibitory enzymu jsou účinnými při podpoře hojení chronických ran.

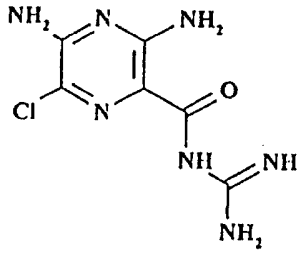
Některé příbuzné enzymy, jako je tPA, které také působí přes produkci plasminu hrají důležitou úlohu ve fibrinolytické kaskádě. Následkem toho je důležité, aby inhibitor měl adekvátní sílu a selektivitu jak vůči uPA tak tPA a plasminu, abychom se vyhnuli antifibrinolytickým vedlejším účinkům.

Užitečnost takových silných a selektivních inhibitorů urokinázy je osvětlena širokým rozsahem invazních biologických postupů zprostředkovaných urokinázou. Postupy zahrnují, nikoliv však s omezením, hojení ran, stavy závislé na angiogenézi, stavy, jako je retinopatie, přestavba kostí, implantace embrya do dělohy, infiltrace imunních buněk do zánětlivých míst, ovulace, spermatogenéze, přeměna tkání během hojení ran a orgánové diferenciace, fibróza, lokální invaze nádorů do sousedních oblastí, metastatické rozvinutí nádorových buněk z primárních míst na sekundární místa a destrukce tkáně při artritidě.

Uvádějí se různé aromatické amidiny, které inhibují uPA (J.D. Geratz, M.C.F. Cheng, Thromb. Diathes. haemorrh. (Stuttg.), 33, 230, 1975; J. Sturzebecher, F. Markwardt, Pharmazie, 33, 599, 1978; J.D. Geratz a kol., Thromb. Res., 24, 73, 1981). Sloučeniny uváděné v těchto publikacích jsou relativně slabé a/nebo neselektivní vůči uPA než k ostatním příbuzným serinovým proteázám. EP 0 568 289 A2 popisuje řadu benzo[b]thiofen-2-karboxamidinů s podstatně větší silou a selektivitou vzhledem k tPA a plasminu (viz také M.J. Towle a

kol., *Cancer Res.* (53, 2553, 1993; A.J. Bridges a kol., *Bioorg. Med. Chem.*, 1, 403, 1993).

Existuje několik zpráv o guanidinových derivátech jako inhibitorech uPA. Amilorid^{TM} (viz dále) je slabý ale selektivní inhibitor uPA (J.D. Vassalli, D. Belin, *FEBS Letters*, 214, 187, 1987) a o různě substituovaných fenylguanidinových fenylguanidinech se uvádí, že mají stejnou sílu (H. Yang a kol., *J. Med. Chem.*, 33, 2956, 1990).



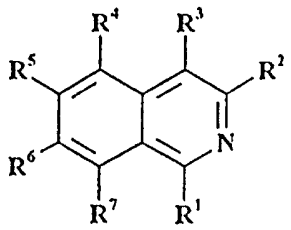
Amilorid

Podstata vynálezu

Sloučeniny podle vynálezu jsou silnými reversibilně-kompetitivními inhibitory urokinázové enzymatické aktivity, se selektivitou vůči urokináze relativně k určitým jiným důležitým proteázám, zahrnující fybrinolytické enzymy plasminogenového aktivátoru tkáňového typu (tPA) a plasmin.

Selektivita nárokovaných sloučenin pro inhibici urokinázy převyšuje inhibici jiných proteáz, jako je tPA a plasmin a skutečnost, že inhibují reversibilně je chrání od trombogenních vlastností.

Předkládaný vynález poskytuje isochinolinylguanidinové deriváty obecného vzorce I:



(I)

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde

jeden z R^1 a R^2 je vodík a zbývající je skupina $N=C(NH_2)_2$ nebo $NHC(=NH)NH_2$,

R^3 je H, halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu,

R^4, R^5, R^6 a R^7 jsou každé nezávisle H, OH, halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje halogen nebo OH, C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, CN, $CO(C_{1-6}$ alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny), $(C_m$ - alkylen$)CO_2R^8$, $(C_n$ - alkylen$)CN$, $O(C_n$ - alkylen$)CN$, $O(C_n$ - alkylen$)CO_2R^8$, $(C_m$ - alkylen$)CONR^9R^{10}$, $(C_m$ - alkylen$)NR^9COR^{10}$, $O(C_n$ - alkylen$)CONR^9R^{10}$, $(C_m$ - alkylen$)NR^9SO_2R^{11}$, $(C_m$ - alkylen$)S(O)_pR^{11}$, $(C_m$ - alkylen$)SO_2NR^9R^{10}$, $CH=CHCOR^8$, $CH=CHCONR^9R^{10}$, $CH=CHSO_2R^8$, $CH=CHSO_2NR^9R^{10}$, $CH=CHSO_2$aryl, nebo skupina vzorce X-aryl nebo X-het,
nebo, kde dvě z R^4, R^5, R^6 a R^7 jsou vázány k sousedním atomům uhlíku a mohou společně tvořit část $-O(C_n$ - alkylen$)O-$,

R^8 je H, C_{1-4} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny nebo aryl$(C_{1-6}$ alkylen),

R^9 a R^{10} jsou každý nezávisle H, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, aryl$(C_{1-6}$ alkylen),

aryl, heteroaryl nebo heteroaryl(C_{1-6} alyklen), nebo R^9 a R10 mohou být spolu vázány alkylenovou částí za vzniku, s atomy ke kterým jsou vázány, 4- až 7-členný kruh, případně obsahující další heteroskupinu, vybranou z atomu O nebo S nebo skupinu NR^{12},

R^{11} je aryl, heteroaryl nebo C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny,

R^{12} je H, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny nebo CO(C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny),

X je přímá vazba, C_n - alkylen, O, (C_n - alkylen)O, O(C_n - alkylen), CH(OH), C(C_{1-6} alkyl)OH, CO, $S(O)_p$(C_m - alkylen), (C_m - alkylen)$S(O)_p$, CH=CH nebo C≡C,

"aryl" je fenyl nebo naftyl, případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje halogen nebo OH, C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, CN, O(C_n - alkylen)CN, (C_n - alkylen)CN, CO(C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny), (C_m - alkylen)CO_2R^{13}, O(C_n - alkylen)CO_2R^{13}, (C_m - alkylen)$CONR^{14}R^{15}$, (C_m - alkylen)$NR^{14}COR^{15}$, O(C_n - alkylen)$CONR^{14}R^{15}$, (C_m - alkylen)$S(O)_pR^{13}$, (C_m - alkylen)$SO_2NR^{14}R^{15}$, (C_m - alkylen)$NR^{14}SO_2R^{16}$, CH=CHSO_2R^{13}, CH=CH$SO_2NR^{14}R^{15}$, CH=CHSO_2aryl^1, CH=CHCOR^{13} a CH=CH$CONR^{14}R^{15}$,

"heteroaryl" je případně benzokondenzovaná 5- nebo 6-členná heterocyklická skupina vázaná kterýmkoliv vhodným atomem v heterocyklu nebo benzenovém kruhu (je-li přítomen), kde heterocyklická skupina je vybrána ze souboru, který zahrnuje dioxolyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl,

pyridazinyl, pyrazinyl a pyranyl,
kde uvedený "heteroaryl" je případně substituován jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, nebo OH, C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, CN, $O(C_n$ - alkylen)CN, (C_n - alkylen)CN, $CO(C_{1-6}$ alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny), (C_m - alkylen)CO_2R^{13}, $O(C_n$ - alkylen)CO_2R^{13}, (C_m - alkylen)$CONR^{14}R^{15}$, (C_m - alkylen)$NR^{14}COR^{15}$, $O(C_n$ - alkylen)$CONR^{14}R^{15}$, (C_m- alkylen)$NR^{14}SO_2R^{16}$, (C_m - alkylen)$S(O)_pR^{13}$, (C_m - alkylen)$SO_2NR^{14}R^{15}$, $CH=CHCOR^{13}$, $CH=CHCONR^{14}R^{15}$, $CH=CHSO_2R^{13}$, $CH=CHSO_2NR^{14}R^{15}$, $CH=CHSO_2aryl^1$,

"het" je případně benzokondenzovaná 5- nebo 6-členná heterocyklická skupina vázaná k části "X" kterýmkoliv vhodným atomem v heterocyklu nebo benzenovém kruhu (je-li přítomen), kde heterocyklická skupina je vybrána ze souboru, který zahrnuje dioxolyl, dioxolanyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, oxazinyl, thiazinyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl a pyranyl nebo jejich plně nasycených, částečně nebo plně nasycených analogů
kde uvedený "het" je případně substituován jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny a OH, C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, CN, $O(C_n$ - alkylen)CN, (C_n - alkylen)CN, $CO(C_{1-6}$ alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny), (C_m - alkylen)CO_2R^{13}, $O(C_n$ - alkylen)CO_2R^{13}, (C_m - alkylen)$CONR^{14}R^{15}$, (C_m - alkylen)$NR^{14}COR^{15}$, $O(C_n$ - alkylen)$CONR^{14}R^{15}$, (C_m- alkylen)$NR^{14}SO_2R^{16}$, (C_m - alkylen)$S(O)_pR^{13}$, (C_m - alkylen)$SO_2NR^{14}R^{15}$, $CH=CHCOR^{13}$, $CH=CHCONR^{14}R^{15}$, $CH=CHSO_2R^{13}$, $CH=CHSO_2NR^{14}R^{15}$ a $CH=CHSO_2aryl^1$,

"aryl^1" je fenyl nebo naftyl, případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané z halogenu nebo OH, C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, CN, O(C_n - alkylen)CN, (C_n - alkylen)CN, CO(C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny), (C_m - alkylen)CO_2R^{13}, O(C_n - alkylen)CO_2R^{13}, (C_m - alkylen)$CONR^{14}R^{15}$, (C_m - alkylen)$NR^{14}COR^{15}$, O(C_n - alkylen)$CONR^{14}R^{15}$, (C_m - alkylen)$S(O)_pR^{13}$, (C_m - alkylen)$SO_2NR^{14}R^{15}$, (C_m - alkylen)$NR^{14}SO_2R^{16}$, $CH=CHSO_2R^{13}$, $CH=CHSO_2NR^{14}R^{15}$, $CH=CHCOR^{13}$ a $CH=CHCONR^{14}R^{15}$,

R^{13} je H, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, nebo aryl^2(C_{1-6} alkylen),

R^{14} a R^{15} jsou každý nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje vodík, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný halogenem, aryl^2(C_{1-6} alkylen), aryl^2, heteroaryl^1 nebo heteroaryl^1(C_{1-6} alkylen) nebo R^9 a R^{10} mohou být spolu vázány alkylenovou částí za vzniku, s atomy ke kterým jsou vázány, 4- až 7-členného kruhu, případně obsahující další heteroskupinu, vybranou z atomu O nebo S nebo skupinu NR^{12},

R^{16} je aryl^2, heteroaryl^1 nebo C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu,

"aryl^2" je fenyl nebo naftyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané z halogenu nebo OH, C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, CN, O(C_n - alkylen)CN, (C_n - alkylen)CN nebo CO(C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny),

"heteroaryl[1]" je případně benzokondenzovaná 5- nebo 6-členná heterocyklická skupina vázaná kterýmkoliv vhodným atomem v heterocyklu nebo benzenovém kruhu (je-li přítomen), kde heterocyklická skupina je vybrána ze souboru, který zahrnuje dioxolyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl a pyranyl,
kde uvedený "heteroaryl" je skupina, která je případně substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané z halogenu nebo OH, C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, CN, O(C_n - alkylen)CN, (C_n - alkylen)CN nebo CO(C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny),

kde "C-alkylen" vázající skupiny uvedené v definicích shora jsou lineární nebo rozvětvené a jsou případně substituovány jednou nebo více (C_{1-6} alkylovými skupinami, případně substituovanými jedním nebo více halogeny) skupinami,

m je celé číslo od 0 do 3,

n je celé číslo od 1 do 3,

a

p je celé číslo od 0 do 2.

Farmaceuticky přijatelné soli jsou dobře známé odborníkům a příklady zahrnují soli uvedené Berge-m a kol. v J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977). Vhodné kyselé adiční soli jsou tvořeny z kyselin, které tvoří netoxické soli a zahrnují hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, dusičnany, sírany, hydrogensírany, fosforečnany, hydrogenfosforečnany, acetáty,

trifluoracetáty, glukonáty, laktáty, salicyláty, citráty, tartráty, askorbáty, sukcináty, maleáty, fumaráty, glukonáty, formiáty, benzoáty, methansulfonáty, ethansulfonáty, benzensulfonáty a p-toluensulfonáty.

Jestliže jeden nebo více substituentů na sloučenině obecného vzorce I obsahují kyselou část, vhodné farmaceuticky přijatelné bázické adiční soli mohou být tvořeny z bází které tvoří netoxické soli a zahrnují hlinité, vápenaté, litné, hořečnaté, draselné, sodné, zinečnaté soli a soli na bázi farmaceuticky aktivních aminů, jako jsou diethylaminové soli.

Alkylové skupiny zahrnují alkylovou část alkoxyskupin a mohou být s přímým nebo rozvětveným řetězcem nebo cyklické, kde to počet atomů umožňuje.

"Halo" zahrnuje fluor, chlor, brom a jod.

Určité sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat jako geometrické izomery. Určité sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat jako tautomery. Sloučeniny obecného vzorce I mohou vykazovat jedno nebo více asymetrických center a tak existovat ve dvou nebo více stereoizomerních formách. Předkládaný vynález zahrnuje všechny individuální tautomery, stereoizomery a geometrické izomery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsi.

Výhodně je R^1 skupina $N=C(NH_2)_2$ nebo $NHC(=NH)NH_2$ a R^2 je H.

Výhodně jsou alespoň dvě R^4, R^5, R^6 a R^7 H.

Výhodně R^3 je H, halogen nebo C_{1-4} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu. Výhodněji je R^3 H, Cl, Br nebo methyl, případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu. Nejvýhodněji je R H, Cl nebo methyl.

Výhodně R^4 je H, OH, halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen nebo OH, C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu, CN, $(C_m\text{-alkylen})CONR^9R^{10}$, $O(C_n\text{-alkylen})CONR^9R^{10}$, $(C_m\text{-alkylen})SO_2NR^9R^{10}$, nebo skupina vzorce X-aryl nebo X-het.

Výhodněji R^4 je H, Br, OH, CN, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více OH, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $OCH_2CONR^9R^{10}$, OCH_2aryl, het nebo aryl.

Ještě výhodněji R^4 je H, Br, OH, CN, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jednou nebo více skupinami vybranými ze souboru, který zahrnuje OH, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONH(aryl(C_{1-6}alkyl))$, $CONH_2$, $OCH_2CONR^9R^{10}$, OCH_2aryl, fenyl nebo naftyl.
Nejvýhodněji R^4 je H, Br, CN, OCH_3, SO_2NH_2, CH_2OH, $CONH_2$, OCH_2CONH_2, CONHBn, OBn, OH nebo Ph.

Výhodně R^5 je H, halogen nebo C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými nezávisle z halogenu nebo OH.
Výhodněji R^5 je H, Br nebo methyl, případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu.
Nejvýhodněji R^5 je H, Br nebo methyl.

Výhodně, R^6 je H, halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen nebo OH, C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, CN, $O(C_n$ - alkylen$)CN$, $(C_n$ - alkylen$)CN$, $(C_m$ - alkylen$)CONR^9R^{10}$, $(C_m$ - alkylen$)CO_2R^8$, $(C_m$ - alkylen$)SO_2NR^9R^{10}$, $(C_m$ - alkylen$)S(O)_pR^{11}$ nebo skupina vzorce X-aryl nebo X-het.
Výhodneji R^6 je H, Cl, Br, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje OH, C_{1-6} alkoxy, CN, $(C_m$ - alkylen$)CONR^9R^{10}$, $(C_m$ - alkylen$)CO_2R^8$, $(C_m$ - alkylen$)S(O)_pR^{11}$ $(C_m$ - alkylen$)SO_2NR^9R^{10}$

nebo skupina vzorce X-aryl nebo X-het, kde X je přímá vazba, CH=CH, CH(OH), CO, OCH_2, CH_2O nebo CH_2.
Ještě výhodněji R^6 je H, Br, methyl, případně substituovaný OH, ethyl, případně substituovaný OH, cyklopentyl, případně substituovaný OH, cyklohexyl, případně substituovaný OH, C_{1-6} alkoxy, CN, O(C_n - alkylen)CN, (C_n - alkylen)CN, SO_2R^{11}, SR^{11}, $CONR^9R^{10}$, CO_2R^8, $SO_2NR^9R^{10}$, skupina vzorce X-(případně substituovaný fenyl) nebo X-het^1,
kde X je přímá vazba, CH=CH, CH(OH), CO, OCH_2, CH_2O nebo CH_2,
a kde fenylová část vázaná přes X je případně substituována jedním nebo více halogeny, C_{1-6} alkylovou skupinou, případně substituovanou jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými z halogenu a OH, C_{1-6} alkoxyskupinou, případně substituovanou jedním nebo více halogenu nebo CO_2R^{13},
kde "het^1" je případně benzokondenzovaný dioxolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, nebo jejich částečně nebo plně nasycené analogy,
a kde taková "het^1" skupina vázaná přes X je případně substituována jedním nebo více C_{1-6} alkylovými skupinami, případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané z halogenu a OH.
Dále, výhodněji R^6 je H, Br, CO_2H, (E)CH=CHPh, Ph, OCH_3, 1,3-benzo[d]dioxol-5-yl, CN, CH_2OH, CONHBn, 4-methoxyfenyl, 1-hydroxycyklohexyl, 1-hydroxycyklopentyl, COPh, $CH(OH)CH_3$, CH(OH)Ph, CCH_3(OH)Ph, OCH_2Ph, SO_2Ph, SPh, CH_2OPh, SO_2NH_2, SO_2NHPh, SO_2NH(cyklopentyl), SO_2(pyrrolidino), SO_2(morfolino), SO_2(N-methylpiperazino), (2-methylimidazol-1-yl)methyl, (2-methylbenzimidazol-1-yl)methyl, benzofuran-2-yl, thien-3-yl, thien-2-yl, 4-methylpentyl, 2-methoxyefnyl, 3-methoxyfenyl, 3,5-dimethoxyfenyl, 2,6-dimethoxyfenyl, 3-karboxyfenyl, 3-kyanofenyl nebo 3-chlorfenyl.
Nejvýhodněji R^6 je CH(OH)Ph, 2-methoxyfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 2,6-dimethoxyfenyl, SO_2NH_2, SO_2NHPh, SO_2NH(cyklopentyl), SO_2(pyrrolidino), SO_2(morfolino), SO_2Ph, SPh, SO_2(N-methylpiperazino) nebo 3-karboxyfenyl.

Výhodně R^7 je H.

Výhodná skupina sloučenin je skupina, kde R^1 je $N=C(NH_2)_2$ nebo $NH(C(=NH)NH_2$, každé z R^2, R^4, R^5 a R^7 jsou H, R^3 je Br nebo Cl a R^6 je 2-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, CH(OH)Ph, SO_2Ph, SPh, 3-karboxyfenyl nebo 3-methoxyfenyl.

Další výhodná skupina sloučenin jsou sloučeniny, kde dvě z R^4, R^5, R^6 a R^7 jsou vázané k sousedním atomům uhlíku a společně tvoří část OCH_2O.

Ještě další výhodná skupina sloučenin jsou sloučeniny z příkladů a jejich soli.

Nejvýhodnější sloučeniny jsou vybrány ze souboru, který zahrnuje:
(4-chlor-7-(2-methoxyfenyl)isochinolin-1-yl)guanidin;
(4-chlor-7-(3-methoxyfenyl)isochinolin-1-yl)guanidin;
(4-chlor-7-(4-methoxyfenyl)isochinolin-1-yl)guanidin;
(4-chlor-7-(2,6-dimethoxyfenyl)isochinolin-1-yl)guanidin;
(4-brom-7-(3-methoxyfenyl)isochinolin-1-yl)guanidin;
(4-brom-7-(4-methoxyfenyl)isochinolin-1-yl)guanidin;
(4-chlor-7-(α-hydroxybenzyl)isochinolin-1-yl)guanidin;
(4-chlor-7-(3-karboxyfenyl)isochinolin-1-yl)guanidin;
1-guanidino-7-sulfamoylisochinolin;
1-guanidino-7-fenylsulfamoylisochinolin;
4-chlor-1-guanidino-7-fenylsulfamoylisochinolin;
4-chlor-7-cyklopentylsulfamoyl-1-guanidinisochinolin;
hydrochlorid 4-chlor-1-guanidino-7-(1-pyrrolidinosulfonyl)-isochinolinu;
hydrochlorid 4-chlor-1-guanidino-7-morfolinsulfonylisochinolinu;
4-chlor-1-guanidino-7-[(N-methylpiperazino)sulfonyl]-isochinolin;
4-chlor-1-guanidino-7-(fenylsulfanyl)isochinolin;
4-chlor-1-guanidino-7-(fenylsulfonyl)isochinolin;

a jejich soli.

Dalším aspektem předkládaného yvnálezu je farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu nebo sůl podle shora uvedených definic a farmaceuticky přijatelný adjuvant, nosič nebo ředidlo.

Ještě dalším aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina nebo sůl podle shora uvedených definic pro použití jako léčivo.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je použití sloučeniny nebo soli podle shora uvedené definice pro přípravu léčiva pro léčbu stavu nebo procesu zprostředkovaných uPA, jako je chronický kožní vřed, angiogenéze (neovaskularizace), přestavba kostí, implantace embrya do dělohy, infiltrace imunních buněk do zánětlivých míst, ovulace, spermatogenéze, přeměna tkání během hojení ran a orgánové diferenciace, fibróza, lokální invaze nádorů do sousedních oblastí, metastatické rozvinutí nádorových buněk z primárních míst na sekundární místa a destrukce tkáně při artritidě.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je způsob léčení stavu nebo procesu zprostředkovaných uPA, jako je chronický kožní vřed, angiogenéze (neovaskularizace), přestavba kostí, implantace embrya do dělohy, infiltrace imunních buněk do zánětlivých míst, ovulace, spermatogenéze, přeměna tkání během hojení ran a orgánové diferenciace, fibróza, lokální invaze nádorů do sousedních oblastí, metastatické rozvinutí nádorových buněk z primárních míst na sekundární místa a destrukce tkáně při artritidě, zahrnující podání terapeutického množství sloučeniny nebo soli nebo kompozice podle shora uvedených definic.

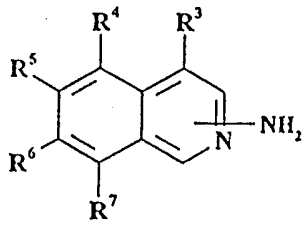
Je třeba si uvědomit, že odkaz na léčbu zahrnuje profylaxi a zmírnění symptomů stavů zprostředkovaných uPA.

Vynález dále poskytuje způsoby přípravy sloučenin podle vynálezu, které jsou popsány dále a v příkladech. Odborník ocení, že sloučeniny podle vynálezu je možné připravit jinými způsoby než jsou popsány v popise vynálezu, aplikací metod zde popsaných v sekci dále a/nebo jejich adaptacemi a metodami známými ve stavu techniky.

Ve způsobech uvedených dále, pokud není uvedeno jinak, mají substituenty význam uvedený v odkazech na sloučeninu obecného vzorce 1.

Způsob 1

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou získat z odpovídajícího 1- nebo 3-aminoisochinolinového derivátu obecného vzorce II:



(II)

reakcí s kyanamidem (NHCN) nebo reakčním činidlem které působí jako "NHC^{+}=NH" synton, jako jsou deriváty karboxamidinu, například 1H-pyrazol-1-karboxamidin (M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsudea, *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 2497), jeho 3,5-dimethylpyrazolový analog (M. A. Brimble a kol., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1990), 311), jednoduché O-alkylthiouroniové soli nebo S-alkylisothiouroniové soli, jako je O-methylisothiourea (F. El-Fehail a kol., *J. Med. Chem.* (1986), 29, 984), S-methyltihouroniumsulfát (S. Botros a kol., *J. Med. Chem.* (1986) 29874; P. S. Chauhan a kol., *Ind. J. Chem.*, 1993, 32B, 858) nebo S-ethylisothiouronium-bromid (M. L. Pedersen a kol. *J. Org. Chem.* (1993) 58, 6966). Alternativně se může použít aminoiminomethansulfinová

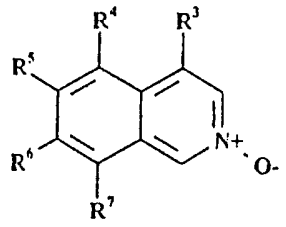
kyselina nebo aminoiminomethansulfonová kyselina (A. E. Miller a kol., *Synthesis* (1986) 777; K. Kim a kol., *Tet. Lett.* (1988) 29, 3183).

Další způsoby pro tuto transformaci jsou odborníkovi známé (viz. například "Comprehensive Organic Group Transformatios", 1995, Pergamon Press, díl 6, str. 639, T. L. Gilchrist (vyd.); Patai: "Chemistry of Functional Groups", díl 2 "The Chemistry of Amidines and Imidates", 1991, 488).

Aminoisochinoliny II se mohou připravit standardními publikovanými metodami (viz. například "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", díl 38, část 2, John Wiley & Sons, Ed. F. G. Kathawala, G. M. Coppolq, H. F. Schuster), zahrnující například přesmyk z odpovídajícího karboxyderivátu (přesmyk typu Hoffmann, Curtius, Lossen, Schmidt) a následující deprotekci.

Aminoisochinoliny II se mohou alternativně připravit přímým nahrazením odštěpující se skupiny, jako je Cl nebo Br s dusíkatým nukleofilem, jako je azid (následně redukcí) nebo amoniak, nebo katalýzou Pd přes vhodný amin (například benzylamin) a následně deprotekcí za použití standardních podmínek známých ve stavu techniky.

1-(Chlor nebo brom)isochinoliny se mohou připravit zpracováním odpovídajících N-oxidů obecného vzorce III s $POCl_3$ nebo $POBr_3$ v inertním rozpouštědle jako je methylenchlorid při refluxu.



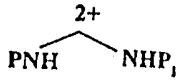
(III)

Haloisochinoliny jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit různými metodami, například metodami popsanými v: Goldschmidt, *Chem. Ber.* (1895) 28, 1532; Brown a Plasz, *J. Het. Chem.* (1971 6, 303; US patent 3 930 837; Hall a kol., *Can. J. Chem.* (1966) 44, 2473; White, *J. Org. Chem.* (1967) 32, 2689; a Ban, *Chem. Pharm. Bull.* (1964) 12, 1296.

1,4-(Dichlor- nebo dibrom)isochinoliny se mohou připravit metodami popsanými M. Robinson-em a kol. v *J. Org. Chem.* (1958) 23, 1071, reakcí odpovídající isokarbostyrylové sloučeniny s PCl_5 nebo PBr_5.

Způsob 2

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit z odpovídajícího aminoisochinolinového derivátu jak je definováno ve způsobu I shora, reakcí s činidlem, které působí jako chráněný amidinový(2+) synthon IV,



(IV)

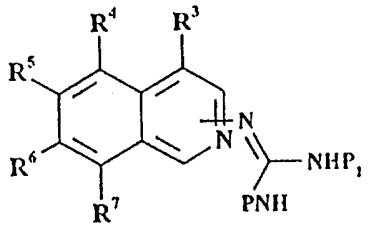
jako je sloučenina $PNHC(=X)NHP_1$, $PN=CXNHP_1$ nebo $PNHCX=NP_1$, kde X je odštěpující se skupina, jako je Cl, Br, I, mesylát, tosylát, alkyloxy atd., kde P a P_1 mohou být stejné nebo různé a znamenají N-chránící skupiny, takové jako jsou velmi dobře známé va stavu techniky, jako je terc.butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, arylsulfonyl, jako je toluensulfonyl, nitro atd..

Příklady reakčních činidel, které působí jako synthony IV zahrnují N,N'-chráněné-S-alkylthiouroniové deriváty, jako je N,N'-bis(terc.butoxykarbonyl)-S-Me-isothiourea, N,N'bis(benzyloxykarbonyl)-S-methylisothiourea nebo jejich sulfonové deriváty (*J. Org. Chem.*, 1986, 51, 1882) nebo S-arylthiouroniové deriváty, jako je

N,N'-bis(terc.butoxykarbonyl)-S-(2,4-dinitrobenzen)(S. G Lammin, B. L. Bedgrift, A. J. Ratcliffe, *Tet. Lett.* 1996, 37, 6815) nebo monochráněné analogy, jako je methylester [(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)sulfonyl]-karbamimidothionové kyseliny nebo odpovídající 2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6--sulfonylové analogy (D. R. Kent, W. L. Cody, A. M. Doherty, *Tet. Lett.*, 1996, 37, 8711) nebo S-methyl-N-nitrosoisothiomočovina (L. Fishbein a kol., *J. Am. Chem. Soc.* (1954) 76, 1877) nebo různě substituované thiomočoviny, jako je N,N'-bis(terc.butoxykarbonyl)thiomočovina (C. Levallet, J. Lerpiniere, S. Y. Ko, *Tet.* 1997, 53, 5291) s nebo bez přítomnosti promotoru, jako je Mukaiyamovo činidlo (Yong, Y. F.; Kovalski, J. A; Lipton, M. A. *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 1540) nebo soli mědi, rtuti nebo stříbra, zejména chlorid rtuťnatý. Vhodné N-chráněné O-alkylisomočoviny mohou být také použity takové, jako je O-methyl-N-nitrosoisothiomočovina (N. Heybor a kol. *Rec. Chim. Trav. Pays-Bas* (1962) 81, 69). Alternativně se mohou použít guanylační činidla známá odborníkům ze stavu techniky, jako je 1H-pyrazol-1-[N,N'--bis(terc.butoxykarbonyl)karboxamidin, odpovídající bis-Cbz derivát (M. S. Bernatowicz, Y Wu, G. R. Matsudea, *Tet. Lett.* 1993, 34, 3389) nebo monoBoc nebo mono-Cbz deriváty (B. Drake, *Synthesis*, 1994, 579, M. S. Bernatowicz. *Tet. Lett.* 1993, 34, 3389). Podobně se může použít 3,5-dimethyl-1--nitroguanylpyrazol (T. Wakayima a kol., *Tet. Lett.* (1986) 29, 2143.

Reakce se konvenčně provádí za použití vhodného rozpouštědla, jako je dichlormethan, N,N-dimethylformamid (DMF), methanol.

Reakce se také konvenčně provádí přidáním chloridu měďnatého ke směsi aminoisochinolinu II) a derivátu thiomočoviny typu IV ve vhodné směsi báze/rozpouštědlo, jako je triethylamin/dichlormethan.



(V)

Produkt této reakce je chráněný isochinolinguanidin V, který může být konvenčně zpracován k odstranění chránící skupiny a získá se I nebo její sůl. Například, jestliže P a/nebo P_1 je terc.butoxykarbonyl, konvenčně se odstranění ochranné skupiny provede za použití kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová (TFA) nebo kyselina chlorovodíková, ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan a získá se bistrifluoracetátová sůl I.

Jestliže P a/nebo P_1 je hydrogenolysovatelná skupina, jako je benzyloxykarbonylová skupina, odstranění ochranné skupiny se provede hydrogenolýzou.

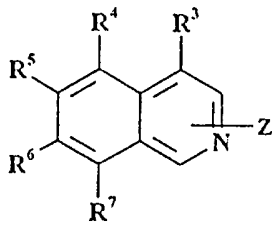
Další režimy ochrana/odstranění ochranné skupiny zahrnují: nitro (K. Suzuki a kol., *Chem. Pharm. Bull.* (1985) 33, 1528, Nencioni a kol., *J. Med. Chem.* (1991) 34, 3373, B. T. Golding a kol, *J.C.S. Chem. Comm.* (1994) 2613;
p-toluensulfonyl (J. F. Callaghan a kol. *Tetrahedron* (1993) 49 3479;
mesitylsulfonyl (Shiori a kol., *Chem. Pharm. Bull.* (1987) 35, 2698, tamtéž (1987) 35, 2561, tamtéž, (1989) 37, 3432, tamtéž, (1987) 35, 3880, tamtéž, (1987) 35, 1076;
2-adamantoyloxykarbonyl (Iuchi a kol., tamtéž, (1987) 35, 4307; a
methylsulfonylethoxykarbonyl (Filippov a kol., *Syn. Lett.* (1994) 922)

Pro odborníky je zřejmé, že při přípravě sloučenin podle

vynálezu mohou být použity i jiné způsoby pro ochranu funkční skupiny a pro následné odstranění ochranné skupiny, například jak je popsáno v "Protective Groups in Organic Synthesis", T W Green-em a P G M Wuts-em, John Wiley and Sons Inc. (1991) a jak popsal P. J. Kocienski v "Protective Groups", Georg Thieme Verlag (1994).

Způsob 3

Sloučeniny vzorce I, kde R^1 je guanidinyl a R^2 je H nebo R^1 je H a R^2 je guanidinyl se mohou získat ze sloučenin obecného vzorce VI:



(VI)

kde Z je připojeno v 1- nebo 3-poloze jak je vhodné a je vhodná odštěpující se skupina jako je Cl, Br nebo OPh, nahrazením odcházející skupiny volnou bází guanidinu.

Volná báze guanidinu může být konvenčně generována *in situ* z vhodné soli, jako je hydrochlorid, uhličitan, dusičnan nebo síran s vhodnou bází, jako je hydrid sodný, hydrid draselný nebo jiné báze alkalických kovů, výhodně v suchém neprotickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran (THF), DMSO, N,N-dimethylformamid (DMF), ethylenglykoldimethylether (DME), N,N-dimethylacetamid (DMA), toluen nebo jejich směsi. Alternativně může být generována z vhodné soli za použití alkoxidu ve vhodném alkoholovém rozpouštědle, jako je terc.butoxid draselný v terc.butanolu nebo v neprotickém rozpouštědle jak je uvedeno shora.

Takto formovaný guanidin může být kombinován s 1- nebo 3-isochinolinovým derivátem a reakce za vzniku sloučenin obecného vzorce I se může provést při teplotě místnosti do teploty 200 °C, výhodně od okolo 50 °C do 150 °C, výhodně po dobu mezi 4 hodinami a 6 dny.

Způsob 4

Sloučeniny obecného vzorce I, kde jedno nebo více R^{4-7} je nebo obsahuje hydroxyskupinu, se mohou připravit ze vhodně "chráněného" hydroxyderivátu, tj. sloučeniny obecného vzorce I, kde jedno nebo více z R^{4-7} je nebo obsahuje OP^2, kde P^2 vhodná O-chránící skupina, jak je O-benzyl. Benzylová skupina může být například odstraněna katalytickou hydrogenací za použití palladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru ve vhodném rozpouštědle jako je ethanol při okolo 20 °C a zvýšeném tlaku, případně v přítomnosti přebytku kyseliny, jako je HCl nebo AcOH nebo TFA nebo jinými známými způsoby k odstranění chránící skupiny.

Vhodné chránící skupiny a ochrana/odstranění chránící skupiny mohou být nalezeny v textech Green-a a Wuts-e a Koncienski-ho shora.

Způsob 5

Sloučeniny podle vynálezu, kde R^4-R^7 je nebo obsahuje karboxylickou skupinu nebo karbamoylovou skupinu se mohou připravit z odpovídající sloučeniny, kde substituent je nitril úplnou nebo částečnou hydrolýzou. Sloučeniny podle vynálezu, kde R^4-R^7 je nebo obsahuje skupinu karboxylové kyseliny se mohou připravit z odpovídající sloučeniny, kde substituent je karbamoylová část, hydrolýzou. Hydrolýza se může provést metodami velmi dobře známými ve stavu techniky, například jak jsou uvedeny v "Advanced Organic Chemistry" J.

March-em, 3. vydání (Wiley-Interscience), kapitola 6-5 a odkazech zde uvedených. Konvenčně se hydrolýza může provést za použití koncentrované kyseliny chlorovodíkové při zvýšené teplotě a produkt tvoří hydrochloridovou sůl.

Způsob 6

Kde to je žádoucí nebo nezbytné, sloučenina obecného vzorce I se převede na svoji farmaceuticky přijatelnou sůl. Farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny obecného vzorce I se může konvenčně připravit smícháním roztoků sloučeniny obecného vzorce I a žádané kyseliny nebo báze, jak je vhodné. Sůl se může vysrážet z roztoku a sebrat filtrací nebo může být sebrána jinými způsoby, jako je odpaření rozpouštědla.

Obecné metody interkonverze

Sloučeniny obecného vzorce I, kde jedno nebo více R^3-R^7 je nebo obsahuje Cl nebo Br se mohou dehalgenovat za vzniku odpovídajících hydridových sloučenin obecného vzorce I hydrogenolýzou, vhodně za použití palladia na aktivním uhlí jako katalyzátorem, ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol při okolo 20 °C a při zvýšené teplotě.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 je guanidinyl a jedno nebo více R^4-R^7 je nebo obsahuje karboxyskupinu se mohou připravit ze sloučeniny s hydrolyzovatelnou skupinou a získá se karboxylová část, například odpovídající nitril nebo ester, hydrolýzou, například kyselou hydrolýzou s například konc. vodnou HCl při zpětném toku. Ostatní způsoby hydrolýzy jsou známé ve stavu techniky.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde jedno nebo více R^4-R^7 obsahuje amidovou část se mohou připravit reakcí případně chráněné odpovídající karboxylové sloučeniny, buď přímou kopulací s aminem nebo přes výchozí tvorbu odpovídajícího

chloridu kyseliny a následnou reakcí s aminem a poté odstraněním ochranné skupiny, je-li to vhodné. Takové přeměny jsou dobře známé ve stavu techniky.

Některé ze sloučenin obecného vzorce I, které mají elektrofilní skupinu připojenou k aromatickému kruhu se mohou připravit reakcí odpovídající hydridové sloučeniny s elektrofilním činidlem.

Například sulfonylace aromatického kruhu za použití standardních rakčních method, jako je dýmavá kyselina sírová, poskytuje odpovídající kyselinu sulfonovou. Ta potom může být případně převedena na odpovídající sulfonamid metodami známými ve stavu techniky, například nejprve konverzí na sulfonylchlorid následovanou reakcí s aminem.

Některé ze sloučenin podle vynálezu se mohou připravit technikami křížové kopulace, jako je reakce sloučeniny obsahující bromový substituent připojený například k aromatickému kruhu, s například derivátem kyseliny boronové, olefinem nebo derivátem cínu způsoby známými ve stavu techniky, například metodami popsanými v některých z příprav uvedených dále.

Některé ze sloučenin podle vynálezu mající elektrofilní substituent se mohou připravit přes výměnu halogen/kov a následnou reakcí s elektrofilním činidlem. Například brom-substituent může reagovat s lithiačním činidlem jako je n-butyllithium a následně s elektrofilním činidlem, jako je CO_2, aldehyd nebo keton, za vzniku příslušné kyseliny nebo alkoholu.

Sloučeniny podle vynálezu jsou dostupné buď metodami zde popsanými ve způsobech a příkladech nebo jejich vhodnou adaptací za použití metod známých ve stavu techniky. Je třeba také vzít v úvahu, že syntetické transformační metody zde

uvedené se mohou provést řadou různých sekvencí, které vedou k účinné přípravě žádané sloučeniny. Odborník může využít svých zkušeností k výběru nejefektivnější sekvence reakcí k přípravě žádané sloučeniny.

Odborníkovi v oboru je zřejmé, že během syntézy sloučenin podle vynálezu může být za účelem ochrany citlivých skupin zapotřebí zavádět a odstraňovat chránící skupiny. Toto zavádění a odstraňování chránících skupin lze provádět za použití obvyklých postupů, které jsou popsány například v "Protective Groups in Organic Synthesis", T W Grene a P G M Wuts, John Wiley and Sons Inc (1991) a P. J. Kocienski-m v "Protective Groups", Georg Thieme Verlag (1994).

Sloučeniny a jejich soli podle vynálezu se mohou oddělovat a čistit konvenčními způsoby

Separace diastereomerů se může provádět konvenčními způsoby, například frakční krystalizací, chromatografií nebo H.P.L.C stereisomerní směsi sloučeniny obecného vzorce I nebo její vhodné soli. Individuální enantiomer sloučeniny obecného vzorce I se také může připravit z odpovídajícího opticky čistého meziproduktu nebo rozštěpením v enantiomery, jako je H.P.L.C odpovídajícího racemátu za použití vhodného chirálního nosiče nebo frakční krystalizací diastereomerních solí tvořených reakcí odpovídajícího racemátu s vhodnou opticky aktivní kyselinou nebo bází.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli je možné podávat člověku samotné, obvykle se však podávají ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvantem, ředidlem nebo nosičem vybraným s ohledem na zvolený způsob podávání a na standardní farmaceutickou praxi. Tak například je lze podávat orálně ve formě tablet, včetně sublinguálně, ve formě tablet, které obsahují takové excipienty jako škrob, laktózu nebo ve formě tobolek nebo ovulí, které obsahují sloučeninu podle vynálezu

buď samotnou nebo ve směsi s excipienty. Tyto sloučeniny je také možné podávat ve formě elixírů, roztoků nebo suspenzí, obsahující aromáty nebo barvící činidla. Sloučeniny podle vynálezu je rovněž možno podávat parenterálně, například intravenosními, intramuskulárními nebo subkutánními injekcemi. Pro parenterální podávání budou nejvhodnější sterilní vodné roztoky, které mohou obsahovat ještě další látky, například soli nebo glukózu v množství dostatečném pro isotonizaci roztoku vzhledem ke krvi. Mohou být podávány topicky ve formě sterilních krémů, gelů, suspenzí, lotionů, mastí, prášků, sprejů, léčiv zavedených obvazy nebo kůží. Například mohou být včleněny do krému obsahujícího vodnou nebo olejovitou emulzi polyethylenglykolu nebo kapalného parafinu nebo mohou být včleněny do masti obsahující bílou voskovou parafinovou bázi nebo hydrogel s deriváty celulózy nebo popyakrylátovými deriváty nebo ostatními modifikátory viskozity nebo suchého prášku nebo kapalného spreje nebo aerosolu za použití propelantů butan/propan, HFA nebo CFC nebo léčiva včleněná do obvazů, například tylových obvazů s bílým měkkým parafinem nebo polyethylenglykoly impregnované gázové obvazy nebo s hydrogelovými, hydrokoloidními, alginátovými nebo filmovými obvazy. Sloučenina nebo sůl může také být podána intraokulárně jako oční kapky s vhodnými pufry, modifikátory viskozity (například deriváty celulózy), konzervační činidla (například benzalkoniumchlorid (BZK)) a činidla k úpravě přilnavosti, například chlorid sodný.

Všechny formulace mohou také obsahovat vhodné stabilizátory a konzervační činidla.

Při orálním nebo parenterálním podáním člověku přichází pro sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli v úvahu denní dávka v rozmezí od 0,001 až 20, výhodně od 0,01 do 20, výhodněji od 0,1 do 10 a nejvýhodněji od 0,5 do 5 mg/kg (ve formě jediné dávky nebo několika dílčích dávek). Tablety nebo kapsle sloučenin budou obsahovat od 0,1 až 500, výhodně od 50

do 200 mg aktivní sloučeniny a podle toho, jak je to vhodné, se budou podávat jednou, dvakrát nebo vícekrát za den.

V každém případě určí nejvhodnější dávku pro toho kterého pacienta ošetřující lékař, přičemž tato dávka se bude měnit v závislosti na věku, hmotnosti a odezvě pacienta na podaný preparát. Shora uvedené dávky představují pouze příklady dávek pro průměrného pacienta, přičemž se pochopitelně mohou vyskytnout individuální případy, kdy bude nutné aplikovat vyšší nebo nižší dávky.

Je třeba si uvědomit, že odkazy na léčbu zahrnují také profylaxi a zmírnění symptomů stavu, který má být léčen.

Zkušební metody.

Sloučeniny byly testovány na svojí schopnost inhibovat lidskou urokinázu, lidský tPA a lidský plasmin, za použití v podstatě stejných metod jak popsal Yang a kol., *J. Med. Chem.*, (1990) 33, 2961. Urokinázová zkouška se provede za použití S-2444 (Quadratech 820357) jako substrátu a jako urokináza se použila HMWT Human Urokinase (Calbiochem 672081). Zkouška tPA se provede za použití S-2288 (Quadratech 820832) tPA substrátu, Quadratech 321116 jako tPA stimulátoru a jako tPA se použije Human tPA (Quadratech 881157).

Plasminová zkouška se provedla za použití lidského plasminu (Quadratech 810665) působící na Chromozym-PL (Boehringer 378461) jako substrát.

Jak vyplývá z uvedeného dále, substance podle vynálezu jsou selektivní inhibitory UPA:

Příklad č.	K_i uPA (NM)	vs. tPA*	vs plasmin*
15	249	380	204
19	400	88	68

35	63	>1000	286.

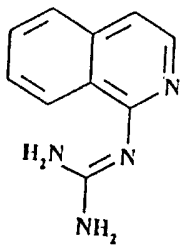
* hodnota selektivity

Některé ze sloučenin podle vynálezu jsou pojmenovány jako deriváty guanidinu a některé jako deriváty isochinolinu.

Příklady provedení vynálezu

Teploty tání se stanovily za použití Gallenkampova zařízení a jsou nekorigované. Data nukleární magnetické rezonance bya získána za použití spektrometru Varian Unity 300 nebo Varian Inova 400 a jsou uváděna v částech na milion z tetramethylsilanu. Hmotová spektrální data byla získána na Finnigan Mat. TSQ 7000 nebo Fisons Instruments Trio 1000. Vypočtené a pozorované iony se uvádějí ve vztahu k izotopické kompozici nejnižší hmotnost. Výraz "ether", pokud není uvedeno jinak, znamená diethylether. "Ph" znamená fenylovou skupinu, "Bn" znamená benzylovou skupinu a "Me" znamená methylovou skupinu. "TLC" znamená chromatografii na tenké vrstvě. "TFA" znamená kyselinu trifluoroctovou.

Příklad 1: Isochinolinylguanidin



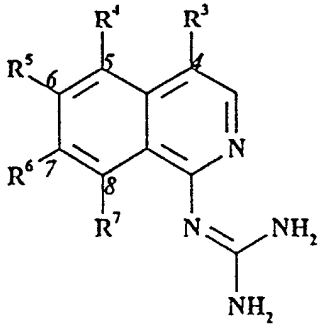
Hydrid sodný (192 mg, 60% disperze v minerálním oleji, 4,8 mmol) se přidá v jedné dávce pod atmosférou dusíku a při teplotě místnosti ke guanidinhydrochloridu (465 mg, 4,9 mmol) v DMSO (6,0 ml) a směs se míchá dokud vývoj vodíku nepřestane. Potom se přidá 1-chlorisochinolin (300 mg, 1,83 mmol) a směs se zahřívá při 100 °C po dobu 3 dnů. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se přímo čistí

sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethan:methanol:amoniak 0,880 (95:5:0,5 až 90:10:1) jako eluantu a získá se 1-isochinolinylguanidin (195 mg, 1,0 mmol) jako bílá pevná látka.
Teplota tání 163 až 165 °C;
^{1}H NMR (δ, DMSO-d_6, 400 MHz) 6,95 (1H, d), 7,4 (1H, dd), 7,55 (1H, dd), 7,65 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,55 (1H, d);
LRMS 187 (MH), 373 (M_2H);
Elementární analýza-nalezeno: C, 61,66; H, 5,37; N, 29,10.
Vypočteno pro $C_{10}H_{10}N_4$ + 0,45 H_2O; C, 61,81; H, 5,65; N, 28,83.

Další sloučeniny připravené stejnou obecnou metodou, za použití příslušných výchozích materiálů jsou uvedeny v tabulce 1 dále.
Příklady 2 a 3 jsou charakterizovány jako odpovídající hydrochloridové soli, připravené přidáním etherické HCl k roztoku báze a odpařením do sucha.
Příklady 28 a 29 jsou charakterizovány jako trifluoracetátové soli připravené rozpouštěním volné báze v trichloroctové kyselině a odpařením do sucha.

Tabulka 1

(NB, pokud není specifikováno jinak, substituenty jsou H)



Př.	R^3	R^{4-7}	Reakč. podm. (a)	t.t. °C	Elementární analýza	LRMS	^1H, δ
2[c]	Cl	-	*t*-BuOH, 60°C, 4h	131-3	-	221, 223 (MH)	(DMSO-d_6 + TFAD, 300 MHz) 7,85 (1H, dd), 8,0 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,5 (1H, d), 14,5-15,0 (4H, br s)
3[d]	Br	-	*t*-BuOH, 90°C, 4h	165,5 -168	Nalez.: C, 39,41; H, 3,12; N, 18,16. Vypočteno pro $C_{10}H_9BrN_4.HCl$ + 0.2 H_2O: C, 39,36; H, 3,43; N, 18,36.	265, 267 (MH)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 7,1-7.5 (4H, br s), 7,6 (1H, dd), 7,8 (1H, dd), 7,85 (1H, d), 8,1 (1H, s), 8,7 (1H, d)
4[e]	Me	-	100°C, 5 dnů	46-47	-	201 (MH)	(DMSO-d_6, 300 MHz) 2,4 (3H, s), 6,9-7,45 (4H, br s), 7,45 (1H, dd), 7,65 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,8 (1H, s), 8,65 (1H, d)
5[f]	-	5-Br	*t*-BuOH, reflux, 4 dny	-	Nalez.: C, 44,35; H, 3,31; N, 20,68. Vypočteno pro $C_{10}H_9BrN_4$ + 0,1 CH_2Cl_2: C, 44,34; H, 3,39: N, 20,48.	265, 267 (MH)	($CDCl_3$, 300 MHz) 5,5-6,6 (4H, br s), 7,35 (1H, dd), 7,45 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,7 (1H, d)
6[g]	-	5-OMe	100°C, 3,5 dne	182-4	Nalez.: C, 60,07; H, 5,49; N, 25,27. Vypočteno pro $C_{11}H_{12}N_4O$ + 0,2 H_2O + 0,02 CH_2Cl_2: C, 59,80; H, 5,66; N, 25,32.	217 (MH)	($CDCl_3$, 400 MHz) 3,95 (3H, s), 6,9 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,45 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,25 (1H, d)

7	-	5-OBn	100°C, 2,5 dne	208-210	Nalez.:: C, 61,77; H, 5,17; N, 16,93. Vypočteno pro $C_{17}H_{16}N_4O$ + 0,2 H_2O + 0,5 CH_2Cl_2: C, 62,11; H, 5,18; N, 16,56	293 (MH)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 5,3 (2H, s), 7,3-7,4 (4H, m), 7,5 (2H, d), 7,65 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,3 (1H, d)
8	-	5-OCH_2-$CONH_2$	reflux, 4 dny	>200	-	260 (MH)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 4,55 (2H, s), 7,0 (1H, d), 7,2-7,8 (8H, br m), 7,95 (1H, d), 8,2 (1H, d)
9	-	5-CH_2OH	100°C, 3,5 dne	177-9	Nalez.:: C, 56,84; H, 5,23; N, 23,28. Vypočteno pro $C_{11}H_{12}N_4O$ + 0,44 H_2O + 0,15 CH_2Cl_2: C, 56,53; H, 5,61; N, 23,65	217 (MH)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 4,8 (2H, s), 5,2 (1H, br s), 7,0-7,65 (4H, br m), 7,65 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,5 (1H, d)
10	-	5-$CONH_2$	100°C, 3,5 dne	198	Nalez.: C, 50,28; H, 4,91; N, 26,50. Vypočteno pro $C_{11}H_{11}N_5O$ + 1,3 H_2O + 0,16 CH_2Cl_2: C, 50,34; H, 5,27; N, 26,30	230 (MH), 459 (M_2H)	(MeOH-d_4, 400 MHz) 6,1 (1H, dd), 6,15 (1H, d), 6,35 (1H, d), 6,6 (1H, d), 7,05 (1H, d)
11	-	5-Ph	100°C, 3,5 dne	73-5	Nalez.: C, 69,58; H, 5,35; N, 20,46. Vypočteno pro $C_{16}H_{14}N_4$ + 0,7 H_2O + 0,02 CH_2Cl_2; C, 69,56; H, 5,63; N, 20,25.	263 (MH), 525 (M_2H)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 6,85 (1H, d), 7,0-7,6 (11H, m), 7,85 (1H, d), 8,65 (1H, d)
12	-	5-SO_2NH_2	100°C, 3 dny	>220	Nalez.: C, 44,78; H, 4,13; N, 25,42. Vypočteno pro $C_{10}H_{11}N_5O_2S$ + 0,25 H_2O + 0,06 MeOH: C, 44,47; H, 4,36; N, 25,77.	266 (MH)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 7,0-7,4 (4H, br s), 7,45-7,5 (3H, m), 7,55 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,1 (1H, d), 8,9 (1H, d)

13	-	6-Br	100°C, 3 dny	144-6	Nalez.: C, 44,15; H, 3,48; N, 20,01. Vypočteno pro $C_{10}H_9BrN_4$ + 0,3 H_2O + 0,05 CH_2Cl_2: C, 43,93; H, 3,56; N, 20,39.	265, 267 (MH)	(DMSO-d_6, 300 MHz) 6,95 (1H, d), 6,95-7,4 (4H, br s), 7,55 (1H, d), 7,9-8,0 (2H, m), 8,5 (1H, d)
14	-	6-Me	120°C, 6 dnů	80 rozkl.	-	201 (MH)	(DMSO-d_6, 300 MHz) 7,1 (1H, d), 7,4 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,0-8,4 (4H, br s), 7,95 (1H, d), 8,55 (1H, d)
15	-	7-Br	reflux, 3 dny	198-200	Nalez.: C, 44,29; H, 3,29; N, 20,42. Vypočteno pro $C_{10}H_9BrN_4$ + 0,1 CH_2Cl_2: C, 44,34; H, 3,39; N, 20,48.	265 (MH)	($CDCl_3$, 400 MHz) 5,3-6,8 (4H, br s), 7,05 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,65 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,9 (1H, s)
16[n]	-	7-OMe	95°C, 2 dny	-	-	217 (MH), 433 (M_2H)	(DMSO-d_6, 300 MHz) 3,8 (3H, s), 7,0-7,5 (6H, m), 7,6 (1H, d), 7,8 (1H, d), 8,0 (1H, s)
17	-	7-Ph	100°C, 50h	-	-	263 (MH)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 7,0-7,45 (6H, br m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,7-7,8 (3H, m), 7,9-8,0 (2H, m), 8,95 (1H, s)
18	-	7-(3,4-OCH_2O-Ph)	90°C, 40h	-	-	307 (MH), 613 (M_2H)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 6,0 (2H, s), 7,0 (2H, m), 7,2 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,65-7,75 (1H, m), 7,8-7,9 (2H, m), 8,75 (1H, s)
19	-	7-*E*-styryl	100°C, 5 dnů	211-3	Nalez.: C, 72,63; H, 5,66; N, 18,62. Vypočteno pro $C_{18}H_{16}N_4$ + 0,5 H_2O: C, 72,71; H, 5,76; N, 18,84.	289 (MH)	(DMSO-d_6, 300 MHz) 7,0-7,45 (10H, m), 7,6-7,75 (3H, m), 7,85-8,0 (2H, m), 8,65 (1H, s)

20	-	7-OBn	100°C, 5 dnů	203-7	-	293 (MH)	(MeOH-d_4, 300 MHz) 5,3 (2H, s), 7,3-7,4 (3H, m), 7,5-7,6 (4H, m), 7,8-7,95 (2H, m), 8,1 (1H, d)
21	-	7-CN	100°C, 17h	204-5	Nalez.: C, 59,13; H, 4,18; N, 30,25. Vypočteno pro $C_{11}H_9N_5$ + 0,2 CH_2Cl_2: C, 58,78; H, 4,15; N, 30,57.	212 (MH)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 7,0 (1H, d), 7,0-7,5 (4H, br s), 7,75 (1H, d), 7,8 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,95 (1H, s)
22	-	7-CH_2OH	100°C, 48h	>220	-	217 (MH)	(DMSO-d_6, 300 MHz) 4,7 (2H, d), 5,25 (1H, t), 7,6 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,0-9,4 (4H, br s), 8,15 (1H, d), 8,65 (1H, s)
23	-	7-CH_2OPh	80°C, 17h	<60	-	293 (MH)	(DMSO-d_6, 300 MHz) 5,3 (2H, s), 6,95 (1H, dd), 7,1 (2H, d), 7,25 (2H, dd), 7,6 (1H, d), 7,9 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,9 (1H, s), 8,2-9,2 (4H, br s)
24	-	7-CH_2-(2-Me-1-H-imidazol-1-yl)	80°C, 28h	232-4	Nalez.: C, 63,10; H, 5,67; N, 28,85. Vypočteno pro $C_{15}H_{16}N_6$ + 0,4 H_2O: C, 62,66; H, 5,89; N, 29,23.	281 (MH)	(DMSO-d_6 + TFAD, 400 MHz) 2,6 (3H, s), 5,5 (2H, s), 7,55-7,65 (3H, m), 7,7 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,4 (1H, s)
25	-	7-CH_2- (2-Me-1-H-benz-imidazol-1-yl)	95°C, 26h	245-7	Nalez.: C, 66,63; H, 6,19; N, 22,37. Vypočteno pro $C_{19}H_{18}N_6$ + 0,5 H_2O + 0,6 *i*-PrOH: C, 66,54; H, 6,39; N, 22,38.	331 (MH), 661 (M_2H)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 2,9 (3H, s), 5,85 (2H, s), 7,4-7,6 (3H, m), 7,65 (1H, d), 7,7-7,8 (2H, m), 7,95 (1H, d),8,15 (1H, d), 8,55 (1H, s)
26	-	7-CONHBn	100°C, 2 dny	148-151	-	320 (MH)	(MeOH-d_4, 300 MHz) 4,65 (2H, s), 4,8 (5H, br s), 7,2-7,45 (6H, m), 7,8 (1H, dd), 8,0-8,15 (2H, m), 9,0 (1H, s)

27	-	7-CH(OH)-Ph	94°C, 8.5h	163-5	Nalez.: C, 63,43; H, 5,39; N, 17,49. Vypočteno pro $C_{17}H_{16}N_4O$ + 0,37 CH_2Cl_2 + 0,2 H_2O; C, 63,73; H, 5,28; N, 17,11.	293 (MH)	(MeOH-d_4, 400 MHz) 5,9 (1H, s), 7,1-7,3 (4H, m), 7,35 (2H, d), 7,6 (1H, d), 7,65 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,5 (1H, s)
28	-	7-CH(OH)-Me	95°C, 2,5 dne	-	Nalez.: C, 47,78; H, 4,21; N, 15,94. Vypočteno pro $C_{12}H_{14}N_4O$ + 1,1 TFA): C, 47,95; H, 4,28; N, 15,75.	231 (MH)	(TFAD, 400 MHz) 1,4 (3H, d), 4,9 (1H, m), 7,55 (1H, d), 7,8 (1H, d), 7,9 (1H, d), 8,1 (1H, d), 8,3 (1H, s)
29[(b)]	-	7-COPh	94°C, 3 dny	108 rozkl.	Nalez.: C, 55,22; H, 4,15; N, 13,36. Vypočteno pro $C_{17}H_{14}N_4O$ + 0,5 H_2O +TFA : C, 55,21; H, 3,90; N, 13,55.	291 (MH)	(TFAD, 400 MHz) 7,2 (2H, dd), 7,7 (1H, dd), 7,75 (2H, d), 8,15 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,9 (1H, s)
30	-	7-C(Me)OH-Ph	95°C, 2,5 dne	118 rozkl.	Nalez.:: C, 63,82; H, 5,80; N, 16,31. Vypočteno pro $C_{18}H_{18}N_4O$ + 0,48 CH_2Cl_2: C, 63,94; H, 5,57; N, 16,14.	307 (MH)	(MeOH-d_4, 400 MHz) 2,0 (3H, s), 4,8 (5H, br s), 7,0-7,3 (4H, m), 7,4 (2H, d), 7,55 (1H, d), 7,6 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,6 (1H, s)
31	-	7-(1-hydroxy-cyklopent-yl)	100°C, 14h	197-8	-	271 (MH)	(MeOH-d_4, 300 MHz) 0,4-0,8 (8H, m), 5,8 (1H, d), 6,3 (1H, d), 6,4 (1H, d), 6,55 (1H, d), 7,1 (1H, s)

32	-	7-(1-hydroxy-cyklohex-yl;	100°C, 16h	186.5 -188	Nalez.: C, 55,64; H, 6,08; N, 15,25. Vypočteno pro $C_{16}H_{20}N_4O$ + 1 CH_2Cl_2: C, 55,29; H, 6,00; N, 15,17.	285 (MH)	(MeOH-d_4, 300 MHz) 1,2-2,0 (10H, m), 7,15 (1H, d), 7,7 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,6 (1H, s)
33	Cl	7-Br	100°C, 18h	218-220 rozkl.	Nalez.: C, 40,02; H, 2,75; N, 17,78. Vypočteno pro $C_{10}H_8BrClN_4$ + 0,3 MeOH: C, 40,01; H, 3,00; N, 18,12.	299, 301 (MH)	(DMSO-d_6, 300 MHz) 6,8-7,4 (4H, br s), 7,75 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,0 (1H, s), 8,8 (1H, s)
34	Cl	7-(4-Me-Ph)	100°C, 4 dny	198-200	Nalez.: C, 61,38; H, 4,59; N, 16,74. Vypočteno pro $C_{17}H_{15}ClN_4$ + 0,34 CH_2Cl_2: C, 61,32; H, 4,65; N, 16,49.	311, 313 (MH)	(DMSO-d_6, 300 MHz) 2,35 (3H, s), 6,9-7,3 (4H, br s), 7,3 (2H, d), 7,65 (2H, d), 7,9 (1H, d), 7,95 (1H, s), 8,05 (1H, d), 8,95 (1H, s)
35	Cl	7-(2-MeO-Ph	100°C, 40 h	-	-	327, 329 (MH)	(DMSO-d_6, 300 MHz) 3,75 (3H, s), 7,0-7,45 (8H, m), 7,85 (2H, br s), 8,0 (1H, s), 8,7 (1H, s)
36	Cl	7-(3-MeO-Ph	100°C, 40 h	155-6	Nalez.: C, 59,83; H, 4,45; N, 16,63. Vypočteno pro $C_{17}H_{15}ClN_4O$ + 0,6 H_2O + 0,05 CH_2Cl_2: C, 59,91; H, 4,81; N, 16,39.	327, 301 (MH)	(DMSO-d_6, 300 MHz) 3,8 (3H, s), 7,0 (1H, d), 7,15-7,4 (4H, br s), 7,25 (1H, s), 7,3 (1H, d), 7,45 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,0 (1H, s), 8,1 (1H, d), 8,95 (1H, s)
37	Cl	7-(4-MeO-Ph	100°C, 2,5 dne	192-4	Nalez.: C, 60,94; H, 4,51; N, 16,72. Vypočteno pro $C_{17}H_{15}ClN_4O$ + 0,4 H_2O: C, 61,14; H, 4,77; N, 16,77.	327, 329 (MH)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 3,75 (3H, s), 7,0 (2H, d), 7,0-7,4 (4H, br s), 7,65 (2H, d), 7,85 (1H, d), 7,9 (1H, s), 8,0 (1H, d), 8,85 (1H, s)

38	Cl	7-(3,5-dimethoxy-Ph	100°C, 18 h	210-212	Nalez.: C, 59,98; H, 4,73; N, 15,53. Vypočteno pro $C_{18}H_{17}ClN_4O_2$ + 0,02 MeOH + 0,02 CH_2Cl_2: C, 60,33; H, 4,80; N, 15,60.	357, 359 (MH)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 3,8 (6H, s), 6,5 (1H, s), 6,8 (2H, s), 6,9-7,4 (4H, br s), 7,85 (1H, d), 7,9 (1H, s), 8,05 (1H, d), 8,9 (1H, s)
39	Cl	7-(2,6-dimethoxy - Ph	90°C, 18 h	130-136	Nalez.: C, 57,84; H, 5,14; N, 14,46. Vypočteno pro $C_{18}H_{17}ClN_4O_2$ + 0,25 diethyl ether + voda: C, 58,02; H, 5,51; N, 14,24	357, 359 (MH)	(DMSO- d_6, 300 MHz) 8.5 (1H, s), 8.15-7.8 (2H, m), 7.8-7.0 (5H, m), 7.35 (1H, t), 6.75 (2H, d), 3.6 (6H, s)
40	Cl	7-(3,4-OCH_2O-Ph)	90°C, 19 h	-	Nalez.: C, 55,32; H, 3,89; N, 14,90. Vypočteno pro $C_{17}H_{13}ClN_4O_2$ + 0,5 H_2O + 0,3 CH_2Cl_2: C, 55,37; H, 3,92; N, 14,93.	341, 343 (MH)	(MeOH-d_4, 300 MHz) 4,6 (2H, s), 5,5 (1H, d), 5,8-5,9 (2H, m), 6,5-6,65 (3H, m), 7,3 (1H, s)
41	Cl	7-(3-CN-Ph)	100°C, 18h	>220 °C	Nalez.: C, 59,85; H, 3,90; N, 19,94. Vypočteno pro $C_{17}H_{12}ClN_5$ + 0,8 voda + 0,1 CH_2Cl_2: C, 59,59; H, 4,04; N, 20,32	322 (MH), 339 ($M+NH_4$)	(DMSO- d_6, 300 MHz) 8,95 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,1 (1H, d), 8,05 (1H, d), 7,95 (1H, s), 7,9 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,7 (1H, t)
42	Cl	7-(3-thienyl)	100°C, 2,5 dne	211-3	Nalez.: C, 54,21; H, 3,66; N, 17,73. Vypočteno pro $C_{14}H_{11}ClN_4S$ + 0,3 MeOH + 0,07 CH_2Cl_2: C, 54,22; H, 3,91; N, 17,60.	303, 305 (MH)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 6,9-7,3 (4H, br s), 7,5-7,7 (2H, m), 7,8-8,0 (3H, m), 8,05 (1H, d), 8,9 (1H, s)

43	Cl	7-(2-benzo-furanyl)	100°C, 18 h	>220	Nalez.: C, 62,94; H, 3,78; N, 16,20. Vypočteno pro $C_{18}H_{13}ClN_4O$ + 0,3 H_2O + 0,03 CH_2Cl_2: C, 62,82; H, 3,99; N, 16,25.	337, 339 (MH)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 7,0-7,4 (4H, br s), 7,25 (1H, dd), 7,3 (1H, dd), 7,45 (1H, s), 7,6 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,9 (1H, d), 7,95 (1H, s), 8,25 (1H, d), 9,1 (1H, s)
44	Cl	7-CH(OH)-Ph	100°C, 8h	221.5 -223	Nalez.: C, 60,87; H, 4,83; N, 16,01. Vypočteno pro $C_{17}H_{15}ClN_4O$ + 0,6 H_2O + 0,1 *i*-Pr_2O: C, 60,78; H, 5,10; N, 16,11.	327, 329 (MH)	(MeOH-d_4, 300 MHz) 5,95 (1H, s), 7,2-7,35 (3H, m), 7,4 (2H, d), 7,7 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,0 (1H, s), 8,65 (1H, s)
45	Br	7-Br	100°C, 2 dny	-	Nalez.: C, 34,88; H, 2,27; N, 16,01. Vypočteno pro $C_{10}H_8Br_2N_4$ + 0,06 CH_2Cl_2: C, 34,61; H, 2,34; N, 16,05.	345 (MH)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 6,8-7,4 (4H, br s), 7,7 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,8 (1H, s)
46	Br	7-Ph	100°C, 3 dny	205-7	Nalez.: C, 55,43; H, 3,73; N, 16,01. Vypočteno pro $C_{16}H_{13}BrN_4$ + 0,1 CH_2Cl_2: C, 55,30; H, 3,80; N, 16,02.	342 (MH)	(DMSO-d_6, 300 MHz) 7,0-7,4 (4H, br s), 7,4 (1H, dd), 7,5 (2H, dd), 7,75 (2H, d), 7,85 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,95 (1H, s)
47	Br	7-(4-Me-Ph)	100°C, 18h	203-5	Nalez.: C, 55,09; H, 4,11; N, 14,79. Vypočteno pro $C_{17}H_{15}BrN_4$ + 0,5 H_2O + 0,11 CH_2Cl_2: C, 55,01; H, 4,38; N, 15,00.	355, 357 (MH), 711 (M_2H)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 2,3 (3H, s), 6,8-7,4 (6H, m), 7,6 (2H, d), 7,8 (1H, d), 8,0-8,05 (2H, m), 8,9 (1H, s)

48	Br	7-(3-MeO-Ph)	100°C, 18h	148-150	Nalez.: C, 53,29; H, 3,99; N, 14,33. Vypočteno pro $C_{17}H_{15}BrN_4O$ + 0,2 CH_2Cl_2: C, 53,21; H, 4,00; N, 14,43.	371, 373 (MH)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 3,8 (3H, s), 6,95 (1H, d), 7,0-7,3 (4H, br s), 7,2 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,4 (1H, dd), 7,8 (1H, d), 8,0-8,05 (2H, m), 8,9 (1H, s)
49	Br	7-(4-MeO-Ph)	100°C, 18h	195-7	Nalez.: C, 53,89; H, 3,98; N, 14,59. Vypočteno pro $C_{17}H_{15}BrN_4O$ + 0,1 H_2O + 0,1 CH_2Cl_2: C, 53,83; H, 4,07; N, 14,68.	371, 373 (MH)	(DMSO-d_6, 400 MHz) 3,75 (3H, s), 7,05 (2H, d), 6,9-7,3 (4H, br s), 7,65 (2H, d), 7,8 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,0 (1H, s), 8,85 (1H, s)
50	Br	7-(3-Cl-Ph)	100°C, 18h	183-5	Nalez.: C, 50,56; H, 3,21; N, 14,41. Vypočteno pro $C_{16}H_{12}BrClN_4$ + 0,1 EtOAc + 0,06 CH_2Cl_2: C, 50,75; H, 3,34; N, 14,38.	375, 377, 379 (MH)	(DMSO-d_6, 300 MHz) 7,0-7,3 (4H, br s), 7,45 (1H, d), 7,5 (1H, dd), 7,7 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,8 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,1 (1H, s), 8,95 (1H, s)
51	-	6,7-OCH_2O-	100°C, 5 dnů	171 rozkl.	-	231 (MH)	(DMSO-d_6, 300 MHz) 6,1 (2H, s), 7,0 (1H, d), 7,1 (1H, s), 7,0-7,5 (4H, br s), 7,8 (1H, d), 7,9 (1H, s)

(a) -

(b) Rozpouštědlo DMSO, pokud není určeno jinak.
Izolován jako vedlejší produkt během přípravy příkladu 27.
[Odkazy (c) až (h) se týkají přípravy vedeljších materiálů.]

(c) Robison, M.M.; Robison, B.L. *J. Org. Chem.* 1958, **23**, 1071.

(d) Sanders, G.M.; van Dijk, M; den Hertog, H.J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1974, 93, 298.

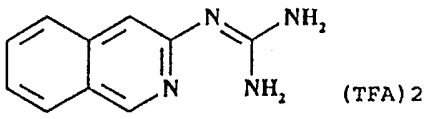
(e) Eloy, F.; Deryckere *Helv. Chim. Acta.* 1969, **52**, 1755.

(f) Braye, R.; Eloy, F.; Hoogzand, C.; Lenaers, R. *Eur. J. Med. Chem., Chim. Therap.* 1974, **9**, 197.

(g) Copp, F.C.; Franzmann, K.W.; Grundy, J.; Whalley, W.B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I,* 1985, 2455.

(h) Bevis, M.J.; Forbes, E.J.; Naik, N.N.; Uff, B.C. *Tetrahedron*, 1971, **27**, 1253.

Příklad 52: 3-Isochinoliguanidin a jeho bis(trifluoracetátová) sůl

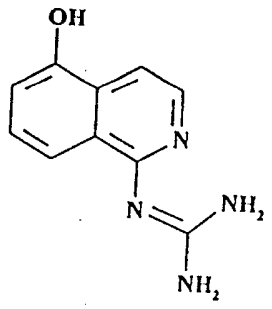


Chlorid rtuťnatý (192 mg, 0,707 mmol) se přidá v jedné dávce pod N_2 a při teplotě 23 °C k míchané směsi 3-aminoisochinolinu (84,5 mg, 0,586 mmol), N,N'-di-terc.butoxykarbonyl-S-methyl-isothiomočoviny (Bergeron, R. J; McManis, J. S. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 1700-1703) (204 mg, 0,703 mmol), a triethylaminu (250 μl, 1,79 mmol) v CH_2Cl_2 (3,0 ml). Směs se míchá 26 hodin a potom s přímo čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexany-EtOAc (98:2 až 95:5) jako eluantu a získá se 3-(N',N''-di-terc.butoxykarbonyl-N-guanidinyl)-isochinolin (189,4 mg, 0,492 mmol) jako bílá pevná látka.
^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 1,55 (18, s), 7,45 (1H, dd), 7,65 (1H, dd), 7,85-7,9 (2H, m), 8,7 (1H, br s), 9,0 (1H, s), 10,5 (1H, br s), 11,6 (1H, br s);
LRMS 387 (MH).

Kyselina trifluoroctová (2,5 ml) se přidá k roztoku 3-(N',N''-di-terc.butoxykarbonyl-N-guandinyl)isochinolinu (181 mg, 0,468 mmol) v CH_2Cl_2 (1,5 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Směs se zředí CH_2Cl_2 (5 ml) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a získá se bis(trifluoracetát) 3-isochinolinylguanidinu (186,9 mg, 0,449 mmol) jako bílá pevná látka.
^{1}H NMR (δ, MeOH-d_4, 400 MHz), 4,8-5,0 (4H, br s), 7,4 (1H, s), 7,6 (1H, dd), 7,75 (1H, dd), 7,85 (1H, d), 8,05 (1H, d), 9,1 (1H, s);
LRMS 187 (MH);
Elementární analýza-nalezeno: C, 40,46; H, 2,77; N, 13,36.

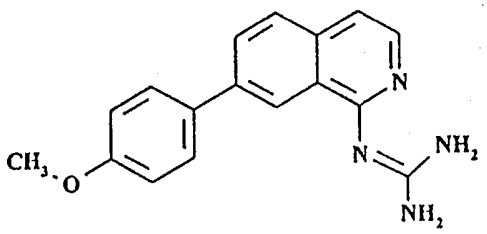
Vypočteno pro $C_{10}H_{10}N_4$ + 2TFA: C, 40,59; H, 2,92; N, 13,52.

Příklad 53: (5-Hydroxyisochinolin-1-yl)guanidin



Roztok (5-benzyloxyisochinolin-1-yl)guanidinu (290 mg, 1,0 mmol) v EtOH (10 ml) obsahující 10% Pd-C (60 mg) a zředěnou HCl (1,5 ml, 2 M, 3,0 mmol) se míchá pod atmosférou H_2 (0,4 MPa) při 60 °C po dobu 3 dnů. Přidá se další katalyzátor (30 mg) a HCl (0,5 ml) a hydrogenace pokračuje další 3 dny. Směs se filtruje přes Arbocel, promyje se EtOH a a filtrát se odpaří ve vakuu a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethan:methanol:0,88 amoniak (90:10:1 až 84:14:2) jako eluantu a získá se (5-hydroxyisochinolin-1-yl)guanidin (66 mg, 0,33 mmol) jako bílá pevná látka.
Teplota tání > 150 °C, rozklad;
^{1}H NMR (δ, DMSO-d_6, 400 MHz), 3,0-3,4 (1H, br s), 7,05 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,4-8,4 (3H, br s), 7,45 (1H, br s), 7,95 (1H, d), 8,1 (1H, d), 10,5-11,0 (1H, br s);
LRMS 203 (MH);
Elementární analýza-nalezeno: C, 52,00; H, 5,35; N, 23,00.
Vypočteno pro $C_{10}H_{10}N_4O$+0,66H_2O+0,3CH_2Cl_2: C, 51,64; H, 5,01; N, 23,38.

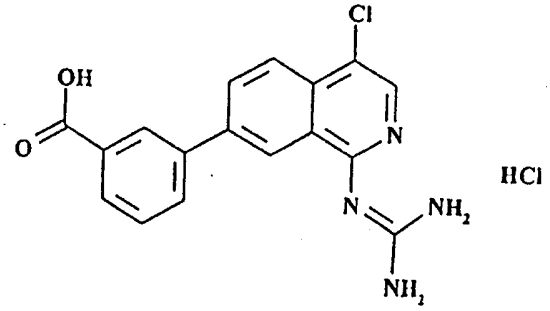
Příklad 54: (7-(4-Methoxyfenyl)isochinolin-1-yl)guanidin



Roztok (4-brom-7-(4-methoxyfenyl)isochinolin-1-yl)guanidinu (38 mg, 0,1 mmol) a průmyslový methylovaný alkohol (2,0 ml) obsahující 5% Pd-C (10 mg) se míchá pod atmosférou H_2 (0,35 MPa) při teplotě 23 °C po dobu 3 dnů. Směs se filtruje přes Arbocel^{TM}, promyje se ethanolem, filtrát se odpaří ve vakuu a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethan:methanol:0,88 amoniak (97:3:0,3) jako eluantu a získá se ((7-(4-methoxyfenyl)isochinolin-1--yl)guanidin (24 mg, 0,08 mmol) jako bílá pevná látka.
Teplota tání > 174 °C;
^{1}H NMR (δ, DMSO-d_6, 400 MHz), 3,25 (4H, br s, zaměnitelný), 3,8 (3H, br s), 7,05 (2H, d), 7,5-7,6 (1H, m), 7,85 (2H, d), 8,0 (1H, d), 8,05-8,15 (2H, m), 8,75 (1H, s);
LRMS 293 (MH).

Příklad 55

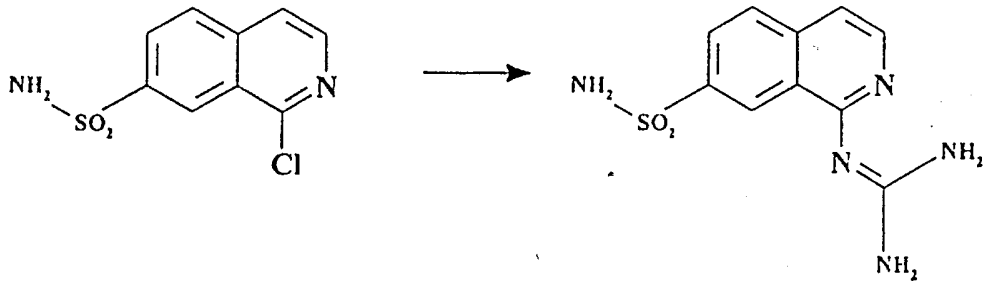
Hydrochlorid (7-(3-karboxyfenyl)-4-chlorisochinolin-1-yl)-guanidinu



Roztok (4-chlor-7-(kyanofenyl)isochinolin-1-yl)guanidinu (69 mg, 0,21 mmol) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (10 ml) se zahřívá při zpětném toku 20 hodin. Po ochlazení se sraženina odfiltruje, promyje se vodou a suší se ve vysokém vakuu při teplotě 0 °C a získá se sůl uvedená v názvu (55 mg, 0,16 mmol) jako ne zcela bílý prášek.
Teplota tání 312 až 316 °C;
^{1}H NMR (δ, DMSO-d_6, 300 MHz) 13,4-11,2 (1H, br s), 9,4-7,8 (5H, br s), 9,2 (1H, s), 8,45-8,1 (5H, m), 8,0 (1H, d), 7,65 (1H, t);
LRMS 341, 343 (MH);
Elementární analýza-nalezeno: C, 53,25; H, 3,80; N, 14,28.
Vypočteno pro $C_{17}H_{14}Cl_2N_4O_2$+0,33 H_2O: C, 53,29; H, 3,86; N, 14,62.

Příklad 56

(i) 1-Guanidino-7-sulfamoylisochinolin



Hydrochlorid guanidinu (42 mg, 0,44 mmol) se přidá v jedné dávce k suspenzi NaH (13 mg, 80% disperze hmotn. v minerálním oleji, 0,43 mmol) v DMSO (1,5 ml) a směs se zahřívá na 60 °C pod N_2 po dobu 30 minut. Přidá se 1-chlor-7-isochinolin-sulfonamid (37 mg, 0,152 mmol) a směs se zahřívá na 100 °C po dobu 24 hodin. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití CH_2Cl_2-MeOH-0,880NH_3 (97:3:0,3 až 90:10:1) jako eluantu a získá se sloučenina uvedená v názvu (34 mg, 0,13 mmol) jako ne zcela bílá pevná látka.

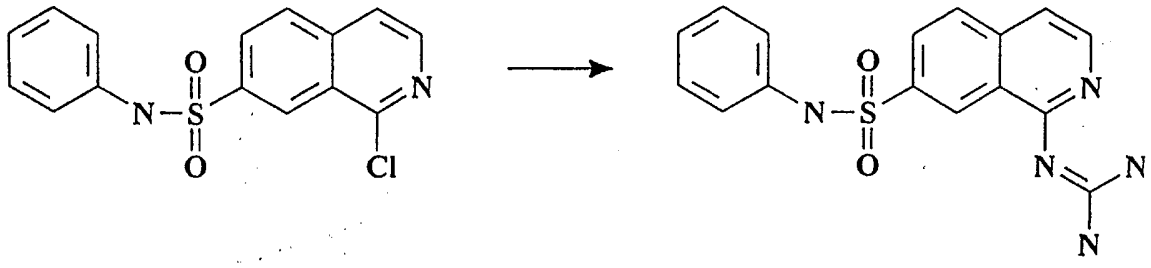
Teplota tání 198 až 200 °C (rozklad).
^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,0 (1H, d), 7,1-7,4 (4H, br s), 7,3 (2H, s), 7,8 (1H, d), 7,9 (1H, d), 8,0 (1H, d), 9,1 (1H, s) ppm.
LRMS 266 (MH^+).
Analýza-nalezeno: C, 41,38; H, 3,97; N, 24,09. Vypočteno pro $C_{10}H_{11}N_5O_2S.0,05CH_2Cl_2.1,1H_2O$: C, 41,72; H, 4,63; N, 24,20.

(ii) Dihydrochlorid 1-guanidino-7-sulfamoylisochinolinu

1-Guanidino-7-sulfamoylisochinolin (12 mg, 0,045 mmol) se rozpustí v roztoku ethanolu nasyceného plynným HCl (1,0 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Rozpouštědla se odpaří ve vakuu a zbytek se azeotropuje s dichlormethanem (CH_2Cl_2) a získá se dihydrochlorid 1-guanidino-7-sulfamoylisochinolinu (13 mg, 0,043 mmol) jako bílá pevná látka.
^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,6 (2H, s), 7,7 (1H, d), 8,2 (1H, s), 8,2 (1H, d), 8,3 (1H, d), 8,4-9,0 (4H, br s), 9,1 (1H, d), 11,0 (1H, s) ppm.
Nalezeno: C, 34,80; H, 3,85; N, 19,68. Vypočteno pro $C_{10}H_{11}N_5O_2S.2HCl.0,5H_2O.0,1EtOH$: C, 34,82; H, 4,18; N, 19,91.

Příklad 57

1-Guanidino-7-fenylsulfamoylisochinolin

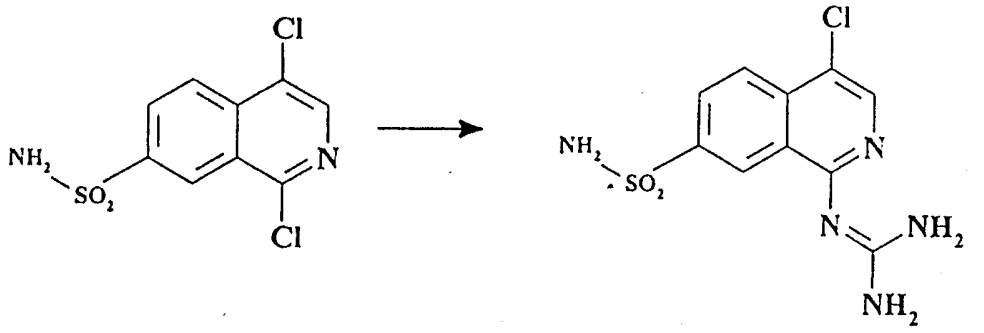


Hydrochlorid guanidinu (100 mg, 1,05 mmol) se přidá v jedné dávce k suspenzi hydridu sodného (NaH) (30 mg, 80% disperze, hmotn. v minerálním oleji, 1,0 mmol) v dimethylsulfoxidu (DMSO) (3,5 ml) a směs se zahřívá na 60 °C pod dusíkem (N_2)

po dobu 30 minut. Přidá se 1-chlor-7-fenylsulfamoylisochinolin (110 mg, 0,345 mmol) a směs se zahřívá při 100 °C po dobu 3 dnů. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, za použití směsi CH_2Cl_2-methanol-0,880NH_3 (97:3:0,3 až 90:10:1) jako eluantu) a získá se 1-guanidino-7-fenylsulfamoylisochinolin (16 mg, 0,047 mmol) jako ne zcela bílá pevná látka.
Teplota tání 186 až 188 °C.
^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 6,95 (2H, d), 7,05 (2H, d), 7,1-7,3 (4H, br s), 7,15-7,2 (2H, m), 7,7 (1H, d), 7,75 (1H, d), 8,0 (1H, d), 9,0 (1H, s), 10,2 (1H, s) ppm.
LRMS 341 (MH^+).
Nalezeno: C, 51,44; H, 4,14; 19,50. Vypočteno pro $C_{10}H_{15}N_5O_2S.0,1CH_2Cl_2.1,2H_2O$: C, 52,05; H, 4,78; N, 18,85.

Příklad 58

(i) 4-Chlor-1-guanidino-7-sulfamoylisochinolin



Hydrochlorid guanidinu (70 mg, 0,73 mmol) se přidá v jedné dávce k suspenzi NaH (21 mg, 80% disperze hmotn. v minerálním oleji, 0,66 mmol) v DMSO (2,0 ml) a směs se zahřívá na 50 °C pod N_2 po dobu 30 minut. Přidá se 1,4-dichlor-7-sulfamoylisochinolin (70 mg, 0,25 mmol) a směs se zahřívá na 90 °C po dobu 18 hodin. Chladná směs se rozdělí mezi ethylacetát (EtOAc) a vodu a organická fáze se promyje solankou, suší se ($MgSO_4$) a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se rozdělí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití CH_2Cl_2-MeOH-0,880NH_3

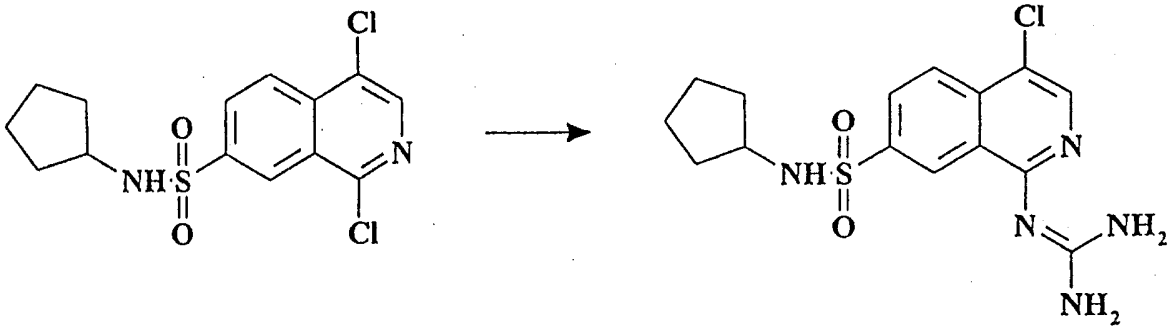
(95:5:0,5 až 90:10:1) jako eluantu a získá se 4-chlor-1--guanidino-7-sulfamoylisochinolin (50 mg, 0,167 mmol) jako bílá pevná látka.
Teplota tání 230 °C (rozklad).
^1H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,1-7,5 (4H, br s), 7,4 (2H, br s), 8,0 (1H, d), 8,1 (1H, s), 8,15 (1H, d), 9,1 (1H, s) ppm.
LRMS 300, 302 (MH^+), 599 (M_2H^+).
Nalezeno: C, 39,49; H, 3,37; N, 22,63. Vypočteno pro $C_{10}H_{10}ClN_5O_2S.0,25H_2O$: C, 39,48; H, 3,48; N, 23,02.

(ii) Hydrochlorid 4-chlor-1-guanidino-7-sulfamoylisochinolinu

4-Chlor-1-guanidino-7-isochinolinsulfonamid (30 mg, 0,10 mmol) se rozpustí v roztoku EtOH nasyceném plynným HCl (2,0 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se azeotropuje s CH_2Cl_2 a získá se hydrochlorid 4-chlor-1-guanidino-7--isochinolinsulfonamidu (32 mg, 0,095 mmol) jako bílá pevná látka.
Teplota tání 296 °C (rozklad).
^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,6 (2H, s), 7,7 (1H, d), 8,2 (1H, s), 8,2 (1H, d), 8,3 (1H, d), 8,4-9,0 (4H, br s), 9,1 (1H, d), 11,0 (1H, s) ppm.
LRMS 300, 302 (MH^+), 599 (M_2H^+).
Nalezeno: C, 35,55; H, 3,26ů N, 20,13; Vypočteno pro $C_{10}H_{10}ClN_5O_2S.1,0HCl.0,5CH_2Cl_2$: C, 35,46; H, 3,29; N, 20,57.

Příklad 59

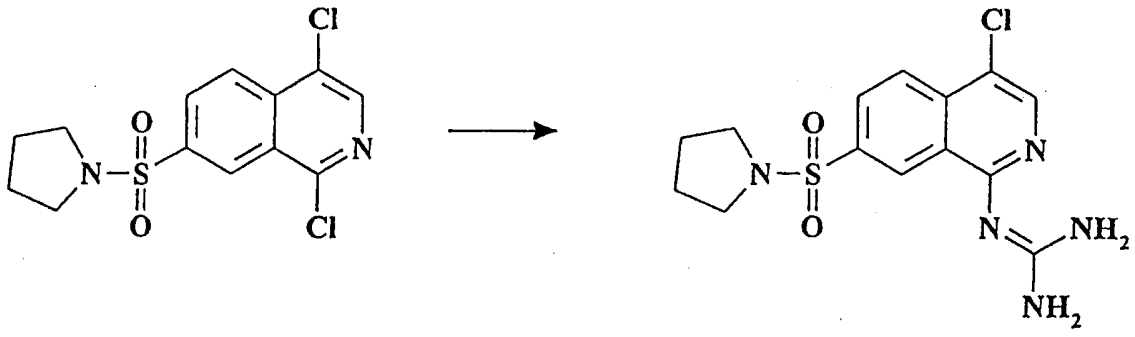
4-Chlor-7-cyklopentylsulfamoyl-1-guanidinisochinolin



Sloučenina uvedená v názvu se připraví stejnou obecnou metodou jako v příkladu 56.
Teplota tání > 250 °C (rozklad).
^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,2-1,4 (4H, m), 1,4-1,6 (4H, m), 3,4 (1H, m), 7,7-7,8 (1H br d), 8,0-8,2 (2H, m), 9,1 (1H, s) ppm.
LRMS 368 (MH^+).
Nalezeno: C, 48,23; H, 4,97; N, 18,44. Vypočteno pro $C_{15}H_{18}ClN_5O_2S.0,1CH_2Cl_2$: C, 48,19; H, 4,87; N, 18,61.

Příklad 60

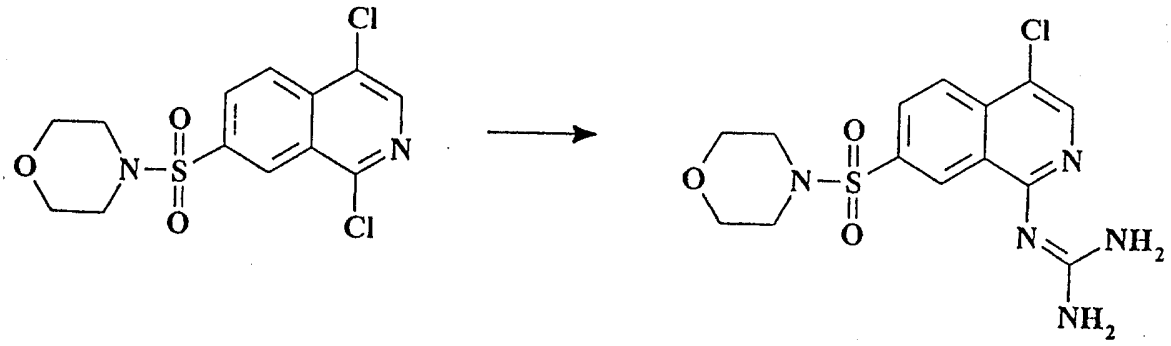
Hydrochlorid 4-chlor-1-guanidino-7-(1-pyrrolidinosulfonyl)-isochinolinu



Sloučenina uvedená v názvu se připraví stejnou obecnou metodou jako v příkladu 56.
Teplota tání 299 až 300 °C.
^1H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1,6-1,7 (4H, m), 8,2-8,9 (4H, br s),

8,3 (1H, d), 8,4 (1H, d), 8,5 (1H, s), 9,1 (1H, s) ppm.
LRMS 354 (MH^+).
Nalezeno: C, 43,71; H, 4,69; N, 16,67. Vypočteno pro $C_{14}H_{16}ClN_5O_2S.HCl.0,3EtOAc$: C, 43,81; H, 4,69; N, 16,81

Příklad 61

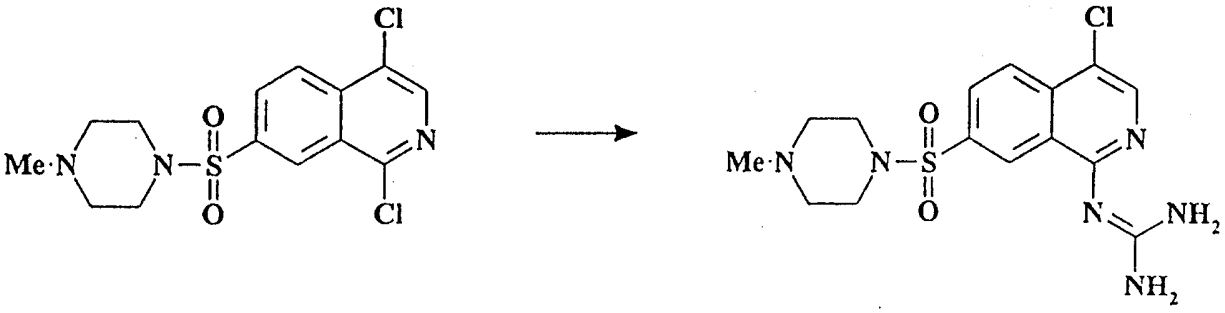


Hydrochlorid 4-chlor-1-guanidino-7-morfolinosulfonyl-isochinolinu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví stejnou obecnou metodou jako v příkladu 56.
Teplota tání 285 °C (rozklad).
^1H (kyselina trifluoroctová-d, 400 MHz) δ 3,4 (4H, s), 4,1 (4H, s), 8,3 (1H, d), 8,5 (1H, s), 8,65 (1H, d), 9,1 (1H, s) ppm.
LRMS 370, 372 (MH^+).
Nalezeno: C, 41,69; H, 4,32; N, 16,17. Vypočteno pro $C_{14}H_{16}ClN_5O_3S.HCl.0,5MeOH$: C, 41,24; H, 4,53; N, 16,58.

Příklad 62

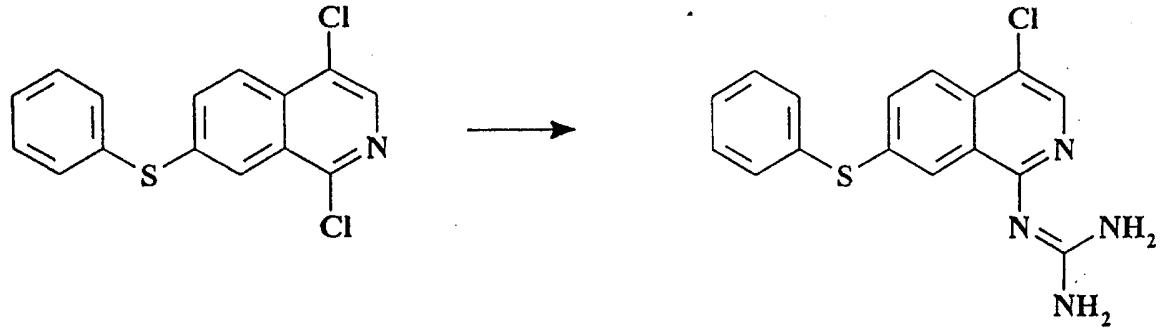
4-Chlor-1-guanidino-7-[(N-methylpiperazino)sulfonyl]isochinolin



Sloučenina uvedená v názvu se připraví stejnou obecnou metodou jako v příkladu 56.
Teplota tání 262-263 °C (rozklad).
^1H (kyselina trifluoroctová-d, 400 MHz) δ 3,1 (3H, s), 3,3 (2H, m), 3,4 (2H, m), 3,9 (2H, m), 4,2 (2H, s), 8,3 (1H, d), 8,5 (1H, s), 8,7 (1H, d), 9,0 (1H, s) ppm.
LRMS 383, 385 (MH^+).
Nalezeno: C, 46,70; H, 4,99; N, 21,62. Vypočteno pro $C_{15}H_{19}ClN_6O_2S.0,25MeOH$: C, 46,86; H, 5,16; N, 21,50.

Příklad 63

4-Chlor-1-guanidino-7-(fenylsulfanyl)isochinolin

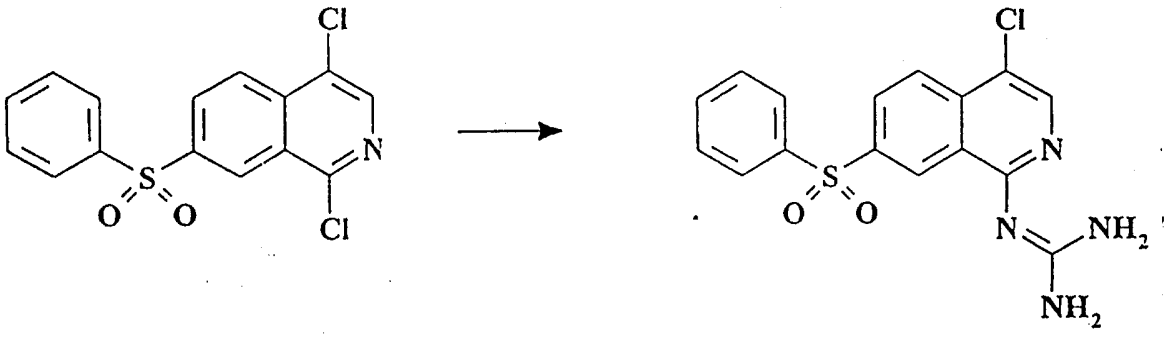


NaH (13,6 mg, 80% disperze, hmotn. v minerálním oleji, 0,45 mmol) se přidá v jedné dávce k roztoku hydrochloridu guanidinu (44 mg, 0,46 mmol) v DMSO (2 ml) a směs se zahřívá při 80 °C pod N_2 po dobu 10 minut. Přidá se 1,4-dichlor-7-(fenylsulfanyl)isochinolin (60 mg, 0,195 mmol) a směs se

zahřívá na 80 °C po dobu 1 hodiny. Chladná směs se vlije do vody (20 ml) a extrahuje se EtOAc (3 x 15 ml). Spojené organické extrakty se promyjí solankou, suší se (Na_2SO_4) a odpaří se do sucha. Zbytek se extrahuje směsí hexany-i-Pr_2O a tento organický roztok se dekantuje a potom se míchá s roztokem HCl v Et_2O a získá se sraženina. Bílá pevná látka se sebere filtrací a suší se ve vakuu a získá se 4-chlor-1--guanidino-7-(fenylsulfanyl)isochinolin (51 mg, 0,13 mmol). ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,3-7,5 (5H, m), 7,7 (1H, d), 8,1-9,2 (4H, br s), 8,1 (1H, d), 8,3 (1H, s), 9,0 (1H, s), 11,3 (1H, s) ppm.
LRMS 329 (MH^+).
Analýza-nalezeno: C, 50,54; H, 3,95; N, 14,81. Vypočteno pro $C_{16}H_{13}ClN_4S.HCl.0,75H_2O$: C, 50,73; H, 4,12; N, 14,79.

Příklad 64

4-Chlor-1-guanidino-7-(fenylsulfonyl)isochinolin



NaH (18 mg, 80% disperze, hmotn. v minerálním oleji, 0,60 mmol) se přidá v jedné dávce k roztoku hydrochloridu guanidinu (90 mg, 0,94 mmol) v DMSO (2 ml) a směs se zahřívá při 50 °C pod N_2 po dobu 30 minut. Přidá se 1,4-dichlor-7--(fenylsulfonyl)isochinolin (80 mg, 0,236 mmol) a směs se zahřívá na 50-60 °C po dobu 0,5 hodiny. Chladná směs se vlije do vody (30 ml) a extrahuje se EtOAc (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty se promyjí solankou, suší se (Na_2SO_4) a odpaří se do sucha. Zbytek se rozpustí v EtOAc a

přidá se roztok HCl v Et_2O 1M) a získá se sraženina. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se trituruje s EtOAc a získá se 4-chlor-1-guanidino-7-(fenylsulfonyl)isochinolin (65 mg, 0,18 mmol) jako žlutá látka.
^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,6-7,75 (3H, m), 8,1-9,2 (4H, br s), 8,2 (2H, d), 8,35 (1H, d), 8,4 (1H, d), 8,45 (1H, s), 9,5 (1H, s), 11,7 (1H, s) ppm.
LRMS 361 (MH^+).
Analýza-nalezeno: C, 48,17; H, 3,75; N, 3,16. Vypočteno pro $C_{16}H_{13}ClN_4O_2S.HCl.0,25H_2O.0,2EtOAc$: C, 48,11; H, 3,87; N, 13,36.

Příprava 1

4,7-Dibromisochinolin

Brom (2,77 ml, 53,8 mmol) se přidá po kapkách v průběhu 20 minut k míchané suspenzi 1:1 směsi hydrochloridu 5- a 7-bromisochinolinu (připraven cyklizací dimethyl(3-brom-benzyliden)aminoacetalu podle postupu, který popsal F. T. Tyson *J. Am. Chem. Soc.* 1939, 61, 183-5)(11,43 g, 48,2 mmol) v nitrobenzenu (12,5 ml) a směs se zahřívá na 170 °C po dobu 5 hodin. Směs se ochladí na 80 °C, zředí se toluenem (50 ml) a získá se sraženina, která se nechá při 23 °C přes noc. Matečné louhy se dekantují toluenem (2 x 20 ml). Pevná látka se vylouží vodným hydroxidem sodným (100 ml, 1 M), extrahuje se etherem (3x100 ml) a etherová fáze se suší nad síranem hořečnatým ($MgSO_4$) a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexany-EtOAc (96:4 až 80:20) jako eluantu a získá se 4,7-dibromisochinolin (5,91 g, 20,6 mmol) jako bílá pevná látka.
Teplota tání 107 až 110 °C.
^1H (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 7,9 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,75 (1H, s), 9,1 (1H, s);
LRMS 285, 287 (MH).

Elementární analýza-nalezeno: C, 37,90; H, 1,67; N, 4,83.
Vypočteno pro $C_9H_5Br_2N$: C, 37,67; H, 1,76; N, 4,88.

Příprava 2

4-Brom-7-fenylisochinolin

Směs 4,7-dibromisochinolinu (556 mg, 1,93 mmol), tetrakis-(trifenylfosfin)palladia(0) (73 mg, 3 mol%), fenylboronové kyseliny (238 mg, 1,95 mmol) a vodného uhličitanu sodného (Na_2CO_3) (3,9 ml, 1,0 M, 3,9 mmol) v DME (12 ml) se zahřívá při zpětném toku pod dusíkem 20 hodin. Směs se zředí ethylacetátem (EtOAc) (100 ml), promyje se vodou (30 ml), suší se nad $MgSO_4$ a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexany-EtOAc (95:5 až 80:20) jako eluantu a získá se 4-brom-7-fenylisochinolin (389 mg, 1,37 mmol) jako slámově zbarvená pevná látka.
^1H NMR (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 7,4-7,6 (3H, m), 7,65-7,75 (2H, m), 8,1 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,2 (1H, d), 8,7 (1H, s), 9,2 (1H, s).
LRMS 283, 284, 286.

Příprava 3

7-Brom-1,4-dichlorisochinolin

(i) Roztok 4-bromskořicové kyseliny (5,03 g, 22,2 mmol) v thionylchloridu ($SOCl_2$) (15 ml) se míchá při 23 °C po dobu 16 hodin a potom se zahřívá při zpětném toku po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se azeotropuje s toluenem (3x) a získá se chlorid 4-bromskořicové jako oranžově hnědá pevná látka v kvantitativním výtěžku.
1H NMR (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 6,65 (1H, d), 7,4 (2H, d), 7,8 (1H, d).

(ii) Roztok azidu sodného (NaN_3) (2,2 g, 33,8 mmol) ve vodě (7,5 ml) se přidá při -10 °C po kapkách a během 5 minut k míchanému roztoku chloridu 4-bromskořicové kyseliny (22,2 mmol) v acetonu (22 ml). Heterogenní směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny a zředí se vodou (25 ml). Sraženina se sebere filtrací a suší se ve vakuu nad oxidem fosforečným (P_2O_5) a získá se azid 4-bromskořicové kyseliny (5,22 g, 20,7 mmol) jako zlatově zbarvená pevná látka. ^1H NMR (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 6,4 (1H, d), 7,4 (2H, d), 7,5 (2H, d), 7,65 (1H, d).

(iii) *Tento stupeň je silně explozivní - buď opatrný a použij ochranu*

Zahřátý roztok azidu kyseliny 4-bromskořicové (5,22 g, 20,7 mmol) v difenyletheru (Ph_2O) (25 ml) se přidá při 270 °C po kapkách během 15 minut k míchanému Ph_2O (10 ml). Směs se zahřívá na 270 °C po dobu 1,5 hodiny, ochladí se na 23 °C a potom se vlije do hexanů (400 ml). Sraženina se sebere filtrací s hexany (2 x 100 ml), promyje se a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexany-EtOAc (6:4 až 100% EtOAc) jako eluantu a získá se 7-bromisochinolon (1,64 g, 7,3 mmol) jako bílá pevná látka. ^1H NMR (δ, DMSO-d_6, 300 MHz) 6,55 (1H, d), 7,25-7,15 (1H, m), 7,6 (1H, d), 7,8 (1H, d), 8,25 (1H, s), 11,4 (1H, br s).

(iv) Směs 7-bromisochinolonu (1,28 g, 5,69 mmol) a PCl_5 (2,04 g, 9,80 mmol) se zahřívá na 140 °C po dobu 5 hodin. Chladná směs se ochladí ledem (50 g) a přidá se 0,880 amoniak do alkalické reakce (lakmusový papírek). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (3 x 50 ml) a spojené organické fáze se suší nad $MgSO_4$ a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexan-EtOAc (97:3 až 95:5) jako eluantu a získá se 7-brom-1,4-dichlor-isochinolin (1,13 g, 4,08 mmol) jako bílá pevná látka. Teplota tání 133,5 až 135 °C.

^1H (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 7,9 (1H, d), 8,1 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,5 (1H, s).
LRMS 276, 278 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 39,04; H, 1,32; N, 5,06.
Vypočteno pro $C_9H_4BrCl_2N$: C, 39,03; H, 1,46; N, 5,06.

Příprava 4

6-Bromisochinolin N-oxid

Kyselina octová (8 ml) a 30% peroxid vodíku (4 ml) se zahřívá na 80 °C po dobu 1 hodiny. Chladný roztok kyseliny peroxyoctové se přidá k 6-bromisochinolinu (Tyson, F. T. *J. A. Chem. Soc.*, 1939, 61, 183) (0,389 g, 1,87 mmol) a směs se zahřívá na 80 °C po dobu 18 hodin. Směs se zředí vodou (15 ml) a koncentruje se ve vakuu na cca polovinu objemu a zbytek se extrahuje CH_2Cl_2. (2x25 ml). Spojené organické podíly se promyjí nasyceným vodným $NaHCO_3$ (25 ml), suší se nad $MgSO_4$ a odpaří se na olej. Azeotropováním s PhMe (3x) a potom CH_2Cl_2 (3x) se získá 6-bromisochinolin N-oxid (0,420 g, kvant.) jako krémově zbarvená pevná látka.
^1H (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 7,6-7,65 (2H, m), 7,77 (1H, dd), 8,0 (1H, s), 8,2 (1H, dd), 8,85 (1H, s).
LRMS 223, 226 (MH).

Následující sloučeniny příprav 5 až 8 se připraví podobným způsobem.

Příprava 5

(i) 5-Bromisochinolin N-oxid a (ii) 7-bromisochinolin N-oxid

Sloučeniny uvedené v názvu (směs 1:1) se připraví ze směsi 1:1 5-bromisochinolinu a 7-bromisochinolinu jako bílý prášek.
Teplota tání 149 až 151 °C.
^1H NMR (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 7,5 (1H, dd), 7,6-7,7 (4H, m),

7,85 (1H, d), 7,9 (1H, s), 8,05 (1H, d), 8,1 (1H, dd), 8,2 (1H, dd), 8,7 (1H, s), 8,75 (1H, s).
LRMS 224 (MH).

Příprava 6

(i) 5-Kyanoisochinolin N-oxid a (ii) 7-kyanoisochinolin N-oxid

Sloučeniny uvedené v názvu (směs 1:1) se připraví ze směsi 1:1 5-kyanoisochinolinu a 7-kyanoisochinolinu (Tyson, F. T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, 61, 183) jako světle žlutý prášek.
^{1}H NMR (δ, DMSO-d_6, 300 MHz) 7,8 (1H, dd), 7,85 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,1 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,2 (1H, s), 8,25-8,35 (2H, m), 8,45 (1H, s), 9,0 (1H, s) 9,1 (1H, s).
LRMS 171 (MH), 341 (M_2H).

Příprava 7

4,7-Dibromisochinolin N-oxid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 4,7-dibromisochinolinu.
^{1}H (δ, DMSO-d_6, 300 MHz) 7,85 (1H, d), 7,9 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,95 (1H, s).
LRMS 302, 303, 305, 306 (MH).

Příprava 8

4-Brom-7-fenylisochinolin N-oxid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze 4-brom-fenylisochinolinu jako citronově zbarvená pevná látka.
^{1}H NMR (δ, DMSO-d_6, 300 MHz) 7,4-7,6 (3H, d), 7,75-7,85 (2H, m), 8,05 (2H, s), 8,25 (1H, s), 8,6 (1H, s), 9,0 (1H, s).
LRMS 299, 301 (MH).

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-benzyloxyisochinolinu (viz. japonská patentová přihláška JP 51070772) jako žlutá pevná látka.
^{1}H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 5,2 (2H, s), 6,95 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,3-7,5 (6H, m), 8,1 (2H, s), 8,7 (1H, s).
LRMS 252 (MH).

Příprava 12

5-Fenylisochinolin N-oxid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-fenylisochinolinu (Pridgen, L. N. *J. Het. Chem.* 1980, 17, 1289) jako žlutý viskózní olej.
^{1}H NMR (δ, DMSO-d_6, 400 MHz) 7,4-7,5 (6H, m), 7,6 (1H, d), 7,7 (1H, dd), 7,9 (1H, d), 8,1 (1H, d), 9,0 (1H, s).
LRMS 222 (MH).

Příprava 13

6-Methylisochinolin N-oxid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 6-methylisochinolinu (Brown, E. V. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3208) jako ne zcela bílá pevná látka.
^{1}H (δ, DMSO-d_6, 400 MHz) 2,5 (3H, s), 7,5 (1H, d), 7,7 (1H, s), 7,75-7,85 (2H,m), 8,1 (1H, d), 8,85 (1H, s).
LRMS 160 (MH), 319 (M_2H).

Příprava 14

6,7-(Methylendioxy)isochinolin N-oxid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 6,7-(methylendioxy)-isochinolinu (P. Fritsch, *Ann.* 1895, 286, 1) jako krémově

zbarvená pevná látka.
^1H (δ, DMSO-d_6, 400 MHz) 6,1 (2H, s), 7,05 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,7 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,7 (1H, s).
LRMS 190 (MH), 379 (M_2H).

Příprava 15

6-Brom-1-chlorisochinolin

Oxychlorid fosforečný (0,60 ml, 6,44 mmol) se přidá v jedné dávce k míchanému roztoku 6-bromisochinolin N-oxidu (409 mg, 1,83 mmol) v CH_2Cl_2 (10 ml) a směs se zahřívá při zpětném toku 6 hodin. Přebytek rozpouštědla se odpaří ve vakuu, zbytek se suspenduje ve vodě (10 ml) a alkalizuje se s 0,880 amoniakem. Tato směs se extrahuje s CH_2Cl_2 (2 x 25 ml) a spojené organické podíly se suší nad $MgSO_4$ a odpařením se získá surový produkt. Čištěním sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexany-EtOAc (90:10) jako eluantu se získá 6-brom-1-chlorisochinolin (215 mg, 0,86 mmol) jako krémově zbarvená pevná látka.
Teplota tání 105 až 107 °C.
^1H (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 7,5 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 8,05 (1H, d), 8,2 (1H, d), 8,3 (1H, d).
LRMS 244 (MH).
Elementární analýza: Nalezeno: C, 44,50; H, 1,98; N, 5,73.
Vypočteno pro C_9H_5BrClN: C, 44,58; H, 2,08; N, 5,78.

Sloučeniny příprav 16 až 25 uvedené dále se připraví podobně z odpovídajících N-oxidů z přípravy 15:

Příprava 16

1-Chlor-5-(ethoxykarbonylmethoxy)isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-(ethoxykarbonylmethoxy)isochinolin N-oxidu jako bílá pevná látka.

Teplota tání 52 až 54 °C.
^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 1,3 (3H, t), 4,3 (2H, q), 4,8 (2H, s), 7,0 (1H, d), 7,65 (1H, dd), 7,9 (1H, d), 8,1 (1H, d), 8,3 (1H, d).
LRMS 265 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 58,70; H, 4,48; N, 5,18.
Vypočteno pro $C_{13}H_{12}ClNO_3$: C, 58,77; H, 4,48; N, 5,18.

Příprava 17

5-Benzyloxy-1-chlorisochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-benzyloxyisochinolin N-oxidu jako bílá pevná látka.
Teplota tání 95 až 96 °C.
^{1}H (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 5,2 (2H, s), 7,1 (1H, d), 7,3-7,5 (5H, m), 7,55 (1H, dd), 7,85 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,2 (1H, d).
LRMS 270, 272 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 71,18; H, 4,43; N, 5,09.
Vypočteno pro $C_{16}H_{12}ClNO$: C, 71,25; H, 4,48; N, 5,19.

Příprava 18

1-Chlor-5-fenylisochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-fenylisochinolin N-oxidu jako olej.
^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 7,35-7,55 (5H, m), 7,6-7,75 (3H, m), 8,2 (1H, d), 8,35 (1H, d).
LRMS 240, 242 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 74,66; H, 4,17; N, 5,81.
Vypočteno pro $C_{15}H_{10}ClN + 0,1H_2O$: C, 74,66; H, 4,26; N, 5,80.

Příprava 19

1-Chlor-6-methylisochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 6-methylen-isochinolin N-oxidu jako slámově zbarvená pevná látka.
^1H (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 2,6 (3H, s), 7,45-7,6 (2H, m), 7,6 (1H, s), 8,2-8,3 (2H, m).
LRMS 178, 180 (MH).

Příprava 20

7-Brom-1-isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze směsi 5- a 7-bromisochinolin N-oxidů a oddělí se od 5-brom-1-chloriso-chinolinu chromatografií a získá se bílá pevná látka.
^1H NMR (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 7,5 (1H, d), 7,7 (1H, d), 7,8 (1H, d), 8,3 (1H, d), 8,5 (1H, s).
LRMS 244, 246 (MH).

Příprava 21

1-Chlor-7-kyanoisochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze směsi 5- a 7-kyanoisochinolin N-oxidů a oddělí se od 1-chlor-5-kyano-isochinolinu chromatografií a získá se bílý prášek.
^1H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 7,7 (1H, d), 7,9 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,75 (1H, s).
LRMS 189 (MH).

Příklad 22

7-Benzyloxy-1-chlorisochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze 7-benzylisochino-lin N-oxidu jako bílý prášek.

Teplota tání 128 až 131 °C.
^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 5,2 (2H, s), 7,3-7,5 (7H, m), 7,65 (1H, s), 7,75 (1H, d), 8,35 (1H, d).
LRMS 270, 272 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 71,04; H, 4,47; N, 5,12.
Vypočteno pro $C_{16}H_{12}ClNO$: C, 71,25; H, 4,48; N, 5,19.

Příprava 23

1-Chlor-4,7-dibromisochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze 4,7-dibromisochinolin N-oxidu jako bílá pevná látka.
^{1}H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 7,9 (1H, dd), 8,05 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,5 (1H, d).
LRMS 321 (MH).

Příprava 24

4-Brom-1-chlor-7-fenylisochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze 4-brom-7-fenyl-isochinolin N-oxidu jako bílá pevná látka.
Teplota tání 144 až 147 °C.
^{1}H (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 7,4-7,6 (3H, m), 7,7-7,75 (2H, m), 8,1 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,5 (1H, s).
LRMS 321 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 56,71; H, 2,89; N, 4,30.
Vypočteno pro $C_{15}H_9BrClN$: C, 56,55; H, 2,85; N, 4,40.

Příprava 25

1-Chlor-6,7-(methylendioxy)isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 6,7-(methylendioxy)-isochinolin N-oxidu jako krémová pevná látka.

^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 6,15 (2H, s), 7,05 (1H, s), 7,4 (1H, d), 7,6 (1H, s), 8,1 (1H, d).
LRMS 207, 210 (MH).

Příprava 26

3,5-Dimethoxyfenylboronová kyselina

K 1-brom-3,5-dimethoxybenzenu (1,4 g, 6,45 mmol) (Dean, N. B; Whalley, W. B. *J. Chem. Soc.* 1954, 4638) v THF (60 ml) se přidá pod dusíkem při -70 °C n-BuLi (2,6 ml, 2,5 M v hexanech). Po 10 minutách se čirý žlutý roztok zpracuje trimethylborátem (1,5 ml, 13,2 mmol) v THF (2 ml) a směs se míchá další hodinu, potom se nechá ohřát během 3 hodin na teplotu místnosti a nechá se ochladit vodou (10 ml). Po zředění s vodou (50 ml) se směs extrahuje methylenchloridem (2x). Spojené organické podíly se promyjí solankou a koncentrací se získá ne zcela bílá pevná látka, která se rekrystaluje z diethyletheru a získá se bílá pevná látka (400 mg, 2,2 mmol).
Teplota tání 195 až 197 °C.
^{1}H NMR (δ, DMSO-d_6, 300 MHz) 3,7 (3H, s), 3,75 (3H, s), 6,45-6,5 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m).
LRMS 183 (MH).

Příprava 27

1,4-Dichlor-7-(4-methylfenyl)isochinolin

Směs 7-brom-1,4-dichlorisochinolinu (276 mg, 1,0 mmol), tetrakis(trifebnylfosfin)palladia(0) (60 mg, 5 mol %), 4-methylfenylboronové kyseliny (137 mg, 1,0 mmol) a vodného Na_2CO_3 (2,0 ml, 1,0 M, 2,0 mmol) v DME (6 ml) se zahřívá při zpětném toku pod N_2 20 hodin. Směs se zředí EtOAc (100 ml), promyje se vodou (30 ml), suší se nad $MgSO_4$ a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na

silikagelu za použití směsi hexany-EtOAc (99:1 až 97:3) jako eluantu a získá se 1,4-dichlor-7-(4-methylfenyl)isochinolin (139 mg, 0,48 mmol) jako pevná látka.
^1H (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 2,45 (3H, s), 7,35 (2H, d), 7,65 (2H, d), 8,1 (1H, dd), 8,25 (1H, d), 8,3 (1H, s), 8,5 (1H, d).
LRMS 288, 290, 292 (MH).

Následující sloučeniny příprav 28-41 se připraví podobným způsobem.

Příprava 28

1-Chlor-7-fenylisochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze 7-brom-1-chlorisochinolinu a fenylboronové kyseliny jako olej.
^1H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 7,4-7,55 (3H, m), 7,65 (1H, d), 7,75 (2H, d), 7,9 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,3 (1H, d), 8,55 (1H, s).
LRMS 240 (MH).

Příprava 29

1-Chlor-7-(3,4-methylendioxyfenyl)isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze 7-brom-1-chlorisochinolinu a 3,4-methylendioxyfenylboronové kyseliny (Banwell, M. G.; Cowden, C. J. *Aust. J. Chem.* 1994, 47, 2235) jako bílý prášek.
^1H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 6,1 (2H, s), 7,05 (1H, d), 7,3 (1H, d), 7,4 (1H, s), 7,9 (1H, d), 8,1 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,3 (1H, s).
LRMS 284, 286 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 67,54; H, 3,51; N, 4,87.
Vypočteno pro $C_{16}H_{10}ClNO_2$: C, 67,74; H, 3,55; N, 4,94.

Příprava 30

7-(2-Benzofuranyl)-1,4-dihydroisochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze 7-brom-1,4-dichlorisochinolinu a benzo[b]furan-2-boronové kyseliny jako žlutá pevná látka.
Teplota tání 162 °C.
^1H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 7,25-7,3 (2H, m), 7,3 (1, dd), 7,55-7,65 (2H, m), 8,25 (2H, d), 8,3 (1H, d), 8,75 (1H, s).
LRMS 316 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 62,93; H, 2,79; N, 4,33.
Nalezeno pro $C_{17}H_9Cl_2NO$: C, 63,21; H, 2,97; N, 4,32.

Příprava 31

1,4-Dichlor-7-(3-thienyl)isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze 7-brom-1,4-dichlorisochinolinu a thiofen-3-boronové kyseliny jako žlutá pevná látka.
Teplota tání 109 °C.
^1H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 7,45 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,7 (1H, s), 8,1 (1H, d), 8,2 (1H, d), 8,3 (1H, s), 8,45 (1H, s).
LRMS 280, 282 (MH).

Příprava 32

1,4-Dichlor-7-(2-methoxyfenyl)isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze 7-brom-1,4-dichlorisochinolinu a 2-methoxyfenylboronové kyseliny jako světle krémová pevná látka.
^1H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 3,8 (3H, s), 7,05 (1H, d), 7,1 (H, dd), 7,35-7,45 (2H, m), 8,05 (1H, d), 8,2 (1H, d), 8,3 (1H,

s), 8,4 (1H, s).
LRMS 304, 306 (MH).

Příprava 33

1,4-Dichlor-7-(3-methoxyfenyl)isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze 7-brom-1,4-dichlor-isochinolinu a 3-methoxyfenylboronové kyseliny jako světle žlutá krémová pevná látka.
^1H (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 3,95 (3H, s), 7,0 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,3 (1H, d), 7,45 (1H, dd), 8,1 (1H, dd), 8,25 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,5 (1H, s).
LRMS 304, 306, 308 (MH).

Příprava 34

1,4-Dichlor-7-(4-methoxyfenyl)isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze 7-brom-1,4-dihydro-isochinolinu a 4-methoxyfenylboronové kyseliny jako světle žlutá pevná látka.
Teplota tání 124 až 126 °C.
^1H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 3,9 (3H, s), 7,05 (2H, d), 7,7 (2H, d), 8,1 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,3 (1H, s), 8,45 (1H, s).
LRMS 304, 306, 308 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 62,28; H, 3,56; N, 4,46.
Vypočteno pro $C_{16}H_{11}Cl_2NO$ + 0,05 CH_2Cl_2: C, 62,50; H, 3,63; N, 4,54.

Příprava 35

1,4-Dichlor-7-(3,4-methylendioxyfenyl)isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze 7-brom-1,4-dichlor-

isochinolinu a 3,4-methylendioxyfenylboronové kyseliny jako pevná látka.
^{1}H (δ, DMSO-d_6, 300 MHz) 6,1 (2H, s), 7,1 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,45 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,4 (1H, s), 8,45 (1H, s).
LRMS 318, 320 (MH).

Příprava 36

1,4-Dichlor-7-(3,5-dimethoxyfenyl)isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze 7-brom-1,4-dichlorisochinolinu a 3,5-dimethoxyfenylboronové kyseliny jako ne zcela bílá pevná látka.
Teplota tání 140 až 142 °C.
^{1}H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 3,85 (6H, s), 6,55 (1H, s), 6,8 (2H, s), 8,1 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,3 (1H, s), 8,5 (1H, s).
LRMS 333, 335, 337 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 61,17; H, 4,05; N, 3,78.
Vypočteno pro $C_{17}H_{13}Cl_2NO_2$ + 0,14 EtOAc: C, 60,86; H, 4,11; N, 4,04.

Příprava 37

7-(3-Kyanofenyl)-1,4-dichlorisochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podobným způsobem jako v přípravě 42, ze 7-brom-1,4-dichlorisochinolinu a 3-kyanofenylboronové kyseliny (mezinárodní přihláška vynálezu WO 94/11372) a získá se bílá pevná látka.
Teplota tání 197-199 °C.
^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 8,5 (1H, s), 8,4 (1H, s), 8,3 (1H, d), 8,1 (1H, d), 8,0 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,7 (1H, d), 7,65 (1H, d).
LRMS 298, 300.
Elementární analýza-nalezeno: C, 64,01; H, 2,67; N, 9,20.

Vypočteno pro $C_{16}H_8Cl_2N_2$: C, 64,24; H, 2,70; N, 9,36.

Příprava 38

4-Brom-1-chlor-7-(3-chlorfenyl)isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podobným způsobem jako v přípravě 42, z 1-chlor-4,7-dibromisochinolinu a 3-chlorfenylboronové kyseliny jako bílá pevná látka.
Teplota tání 140 až 142 °C.
^1H (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 7,4-7,55 (2H, m), 7,6 (1H, d), 7,75 (1H, s), 8,1 (1H, d), 8,3 (1H, d), 8,5 (2H, s).
LRMS 352, 354, 356 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 50,38; H, 2,20; N, 3,93.
Vypočteno pro $C_{15}H_8BrCl_2N$: C, 50,60; H, 2,33; N, 3,93.

Příprava 39

4-Brom-1-chlor-7-(4-methylfenyl)isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podobným způsbem jako v přípravě 42 z 1-chlor-4,7-dibromisochinolinu a 4-methylfenylboronové kyseliny jako pevná látka.
Teplota tání 108 až 110 °C.
^1H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 2,4 (3H, s), 7,3 (2H, d), 7,6 (2H, d), 8,1 (1H, d), 8,2 (1H, d), 8,4 (1H, s), 8,45 (1H, s).
LRMS 332, 334, 336 (MH).

Příprava 40

4-Brom-1-chlor-7-(4-methoxyfenyl)isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podobným způsobem jako v přípravě 42 z 1-chlor-4,7-dibromisochinolinu a 4-methoxyfenylboronové kyseliny jako bílá pevná látka.
Teplota tání 94 až 96 °C.

^1H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 3,85 (3H, s), 7,0 (2H, d), 7,65 (2H, d), 8,05 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,4 (2H, s).
LRMS 348, 350, 352 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 55,16; H, 3,13; N, 4,02.
Vypočteno pro $C_{16}H_{11}BrClNO$: C, 55,12; H, 3,18; N, 4,02.

Příprava 41

4-Brom-1-chlor-7-(3-methoxyfenyl)isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podobným způsobem jako v přípravě 42 z 1-chlor-4,7-dibromisochinolinu a 3-methoxyfenylboronové kyseliny jako bílá pevná látka.
^1H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 3,9 (3H, s), 6,9-7,05 (2H, m), 7,3 (1H, d), 7,4 (1H, d), 8,1 (1H, d), 8,2 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,5 (1H, s).
LRMS 347, 349, 351 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 55,49; H, 3,20; N, 3,94.
Vypočteno pro $C_{16}H_{11}BrClNO$: C, 55,12; H, 3,18; N, 4,02.

Příprava 42

1,4-Dichlor-7-(2,6-dimethoxyfenyl)isochinolin

Roztok 7-brom-1,4-dichlorisochinolinu (396 mg, 1,42 mmol) a 2,6-dimethylboronové kyseliny (261 mg, 1,43 mmol) (J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1995, 1085) v bezvodém DME (10 ml) se zpracuje s tetrakis(trifenylfosfin)palladiem(0) (38 mg, 19 mol %) a fluoridem cesným (485 mg, 3,19 mmol) a vzniklá směs se zahřívá při zpětném toku pod N_2 po dobu 16 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, rozdělí se mezi EtOAc (35 ml) a vodu (10 ml), suší se a odpaří do sucha a získá se pevná látka, která se čistí sloupcovou chromatografií na siliakgelu za použití směsi hexany-EtOAc (99:1 až 96:4) jako eluantu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako ne zcela bílá pevná látka (120,6 mg, 0,36 mmol).

^1H (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 8,35 (1H, s), 8,3 (1H, s), 8,2 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,35 (1H, t), 6,7 (2H, d), 3,75 (6H, s).
LRMS 334, 336, 338 (MH).

Příprava 43

1-Chlor-7-(2-fenyl-E-ethenyl)isochinolin

Roztok 7-brom-1-chlorisochinolinu (200 mg, 0,80 mmol), styrenu (94 mg, 0,90 mmol), tri-o-tolylfosfinu (30 mg, 12 mol%) octanu paladnatého ($Pd(OAc)_2$) (10 mg, 5 mol%) a triethylaminu (0,34 ml, 2,5 mmol) v DMF se umístí do MOS-2000™ (650 W) a působí se na něj mikrovlnami a ozařováním při síle 7x40s (reakce se sleduje TLC). Směs se vlije do vody a extrahuje se EtOAc. Spojené organické vrstvy se suší nad $MgSO_4$, odpaří se ve vakuu a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexan-EtOAc (100:0 až 95:5) jako eluantu a získá se 1-chlor-(2-fenylethylen-1-yl)isochinolin (135 mg, 0,508 mmol) jako žlutá pevná látka.
Teplota tání 118 až 121 °C.
^1H (δ, $CDCl_3$, 300 MHz), 7,3-7,35 (3H, m), 7,44 (2H, dd), 7,55-7,65 (3H, m), 7,8 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,3 (1H, s).
LRMS 266, 268 (MH).
Elementární analýza-vypočteno: C, 76,87; H, 4,61; N, 5,18.
Vypočteno pro $C_{17}H_{12}ClN$: C, 76,84; H, 4,55; N, 5,27.

Příprava 44

1-Chlor-5-isochinolinkarboxaldehyd

Roztok n-BuLi (1,76 ml, 2,5 M v hexanech, 4,4 mmol) se přidá při -78 °C pod N_2 k míchanému roztoku 5-brom-1-chlorisochinolinu (Braye, E.; Eloy, F.; Hoogzand, C.; Lenaers, R. *Eur. J. Med.*

Chem., Chim. Therap. 1974, 9, 197) (1,0 g, 4,12 mmol) v THF-ether (36 ml, 1:1). Po 20 minutách se přidá DMF (0,66 ml, 8,5 mmol) a po dalších 30 minutách při -78 °C se reakční směs ochladí EtOH (3 ml) a ohřeje se na teplotu místnosti. Směs se zředí etherem (150 ml), promyje se nasyceným NH_4Cl (50 ml), solankou, suší se nad $MgSO_4$ a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexany-EtOAc (95:5 až 50:50) jako eluantu a získá se 1-chlor-5-isochinolinkarboxaldehyd (308 mg, 1,61 mmol) jako bílá pevná látka.
^1H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 7,9 (1H, d), 8,5 (1H, d), 8,7 (1H, d), 9,0 (1H, d), 10,4 (1H, s).
LRMS 192, 194 (MH).

Příprava 45

1-Chlor-7-isochinolinkarboxaldehyd

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podobným způsobem jako v přípravě 44 ze 7-brom-1-chlorisochinolinu jako bílá pevná látka.
^1H (δ, DMSO-d_6, 300 MHz) 7,95 (1H, d), 8,2 (2H, s), 8,4 (1H, d), 8,85 (1H, s), 10,2 (1H, s).
LRMS 192, 194 (MH).

Příprava 46

Hydrochlorid 7-karboxy-1-chlorisochinolinu

Roztok n-BuLi (1,2 ml, 2,5 M v hexanech, 3,0 mmol) se přidá při -78 °C pod N_2 po kapkách k míchanému roztoku 7-brom-1-chlorisochinolinu (0,64 g, 2,64 mmol) v THF (10 ml) a etheru (10 ml). Po 20 minutách se přidá drcený CO_2 (přebytek) v jedné dávce a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Rozpouštědla se odpaří ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi vodný NaOH (20 ml, 0,5 M) a ether (50 ml). Vodná fáze se

okyselí s konc. HCl, extrahuje se s EtOAc (3 x 50 ml) a spojené organické extrakty se suší nad $MgSO_4$ a odpařením se získá hydrochlorid 7-karboxy-1-chlorisochinolinu (0,277 g, 1,13 mmol) jako ne zcela bílá pevná látka.
^1H (δ, DMSO-d_6, 300 MHz) 7,95 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,3 (1H, d), 8,3 (1H, d), 8,4 (1H, d), 8,8 (1H, s), 13,5 (1H, br s).
LRMS 208, 210 (M+H).

Příprava 47

1-Chlor-7-(1-hydroxycyklohex-1-yl)isochinolin

Roztok 7-brom-1-chlorisochinolinu (200 mg, 0,82 mmol) a bezvodého THF (4 ml) se zpracuje při -78 °C s BuLi (1,3 M v cyklohexanu, 0,7 ml, 0,91 mmol) a získá se tmavě zelený roztok, který se po 4 minutách ochladí cyklohexanonem (100 ml, 0,96 mmol). Chladící lázeň se odstraní a reakční směs se nechá ohřát na teplotu okolí, míchá se 20 minut a ochladí se kapkou vody. THF se odstraní ve vakuu a ke zbytku se přidá voda, který se extrahuje ethylacetátem (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodou (5 ml) a solankou (5 ml) a potom se suší nad $MgSO_4$ a kondenzují se na silikagelu (1 g) a čistí se sloupcovou chromatografií (silikagel, 15 g) za použití směsi hexanů-EtOAc (100:15 až 100:20) jako eluantu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá pevná látka (83 mg, 0,32 mmol).
Teplota tání 109,5 až 111 °C.
^1H (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 1,3-2,1 (11H, m), 7,55 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,45 (1H, s).
LRMS 262, 264 (MH).

Následující sloučeniny příprav 48-51 se připraví podobným způsobem:

Příprava 48

1-Chlor-7-(1-hydroxycyklopent-1-yl)isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze 7-brom-1-chlorisochinolinu ochlazením vytvořeného anionu s cyklopentanonem a získá se žlutá pevná látka.
^1H (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 1,5-2,2 (9H, m), 7,6 (1H, d), 7,8 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,45 (1H, s).
LRMS 248, 250 (MH).

Příprava 49

1-Chlor-7-(1-hydroxy-1-fenylethyl)isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze 7-brom-1-chlorisochinolinu ochlazením vytvořeného anionu s acetofenonem a získá se krémová pevná látka.
Teplota tání 134 až 135 °C.
^1H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 2,0 (3H, m), 2,3 (1H, br s), 7,2-7,35 (3H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,5 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,7 (1H, d), 8,2 (1H, d), 8,45 (1H, s).
LRMS 284, 286 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 71,49; H, 5,06; N, 4,90.
Vypočteno pro $C_{17}H_{14}ClNO$ + 0,08 EtOAc: C, 71,54; H, 5,07; N, 4,82.

Příprava 50

1-Chlor-7-(α-hydroxybenzyl)isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze 7-brom-1-chlorisochinolinu ochlazením vytvořeného anionu s benzaldehydem a získá se bílá pevná látka.
^1H (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 2,45 (1H, d), 6,05 (1H, d), 7,2-7,45 (5H, m), 7,55 (1H, d), 7,7 (1H, d), 7,75 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,4 (1H, s)
LRMS 270, 272 (MH).

Elementární analýza-nalezeno: C, 70,11; H, 4,63; N, 4,85. Vypočteno pro $C_{16}H_{12}ClN$ + 0,2 EtOAc: C, 70,22; H, 4,77; N, 4,87.

Příklad 51

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze 7-brom-1,4-dichlorisochinolinu ochlazením vytvořeného anionu s benzaldehydem a získá se bílá pevná látka.
teplota tání 121 až 122 °C.
^1H (δ, $CDCl_3$, 300 MHz) 2,3-2,6 (1H, br s), 6,1 (1H, s), 7,25-7,5 (5H, m), 7,85 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,3 (1H, s), 8,45 (1H, s).
LRMS 304, 306 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 62,55; H, 3,45; N, 4,61. Vypočteno pro $C_{16}H_{11}Cl_2NO$ + 0,2 vody: C, 62,44; H, 3,73; N, 4,55.

Příprava 52

1-Chlor-7-(1-hydroxyethyl)isochinolin

Kaše 1-chlor-7-isochinolinkarboxaldehydu (148 mg, 0,78 mmol) v bezvodém THF (8 ml) se při -78 °C zpracuje s MeLi (1,0 M v THF, 0,86 ml, 0,86 mmol) 30 minut. Po 15 minutách se roztok ohřeje na 0 °C a míchá se další 1 hodinu. Reakční směs se potom zředí s EtOAc (30 ml), promyje se nasyceným roztokem chloridu amonného (20 ml), solankou (20 ml), suší se nad $MgSO_4$ a kondenzuje se na oranžověhnědý olej. Čištěním sloupcovou chromatografií na silikagelu (25 g) za použití směsi hexanů-EtOAc (10:3) jako eluantu se získá sloučenina uvedená v názvu jako bělavý olej (85 mg, 0,41 mmol).
^1H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 1,55 (3H, d), 2,15 (1H, s), 5,1 (1H, q), 7,55 (1H, d), 7,7-7,8 (2H, m), 8,2 (1H, d), 8,25 (1H, d).
LRMS 208, 210 (MH).

Příprava 53

1-Chlor-5-hydroxymethylisochinolin

Roztok 1-chlor-5-isochinolinkarboxaldehydu (308 mg, 1,6 mmol) a borohydridu sodného ($NaBH_4$) (68 mg, 1,8 mmol) v MeOH (6 ml) se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Reakční směs se ochladí vodou (2 ml) a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se suspenduje v CH_2Cl_2, promyje se vodou, solankou a potom se suší nad $MgSO_4$ a odpaří se. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexany-EtOAc (80:20 až 50:50) jako eluantu a získá se 1-chlor-5-(hydroxymethyl)isochinolin (240 mg, 1,23 mmol) jako bílá pevná látka.
^1H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 2,0 (1H, br s), 5,15 (1H, s), 7,7 (1H, dd), 7,8 (1H, d), 7,9 (1H, d), 8,35 (2H, m).
LRMS 193 (MH), 387 (M_2H).

Příprava 54

1-Chlor-7-hydroxymethylisochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podobným způsobem jako v přípravě 53 z 1-chlorisochinolin-7-karboxaldehydu a získá se bílý prášek.
Teplota tání 118 až 121 °C.
^1H (δ, DMSO-d_6, 300 MHz) 4,7 (2H, d), 5,5 (1H, t), 7,8 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,2 (1H, s), 8,25 (1H, d).
LRMS 194, 196 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 62,24; H, 4,34; N, 7,01.
Vypočteno pro $C_{10}H_8ClNO$: C, 62,01; H, 4,16; N, 7,23.

Příprava 55

Hydrochlorid 1-chlor-7-chlormethylisochinolinu

1-Chlor-7-(hydroxymethyl)isochinolin (510 mg, 2,63 mmol) se

pomalu přidá při teplotě místnosti k thionylchloridu (4 ml) a vzniklá směs se míchá 1,5 hod. za vzniku úplného roztoku. Thionylchlorid se odstraní ve vakuu a přidá se methylenchlorid (20 ml). Vzniklý bílý prášek se odstraní filtrací a promyje se dalším methylenchloridem (20 ml) a potom se suší ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu (400 mg, 1,61 mmol). Druhá část (112 mg, 0,45 mmol) se získá odpařením methylenchloridu a triturací se směsí ether/methylenchlorid.
Teplota tání 138 až 140 °C.
^1H (δ, DMSO-d_6, 300 MHz) 5,0 (2H, s), 7,8-7,95 (2H, m), 8,05 (1H, d), 8,25-8,35 (2H, m). Elementární analýza-nalezeno: C, 47,98; H, 3,17; N, 5,58. Vypočteno pro $C_{10}H_8Cl_3N$: C, 48,32; H, 3,24; N, 5,64.

Příprava 56

1-Chlor-7-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]isochinolin

Hydrid sodný (60% disperze v oleji, 48 mg, 1,2 mmol) se přidá k roztoku 2-methylimidazolu (100 mg, 1,2 mmol) v suchém DMF (2 ml) a směs se míchá při teplotě vodíku dokud nepřestane vývoj H_2 a potom se přidá hydrochloridová sůl 1-chlor-7-(chlormethyl)isochinolinu (150 mg, 0,6 mmol). Reakční směs se míchá 3 hodiny, vlije se do vody (10 ml) a extrahuje se s EtOAc (3 x 10 ml). Organické extrakty se spojí, suší se nad $MgSO_4$ a kondenzují se na olej, který se přenese do diisopropyletheru a nechá se krystalizovat. Pevná látka se odstraní filtrací a získají se bílé krystaly sloučeniny uvedené v názvu (70 mg, 0,27 mmol). Další část produktu (70 mg, 0,27 mmol) se získá koncentrací matečných louhů.
^1H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 2,35 (3H, s), 5,2 (2H, s), 6,85 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,8 (1H, d), 8,0 (1H, s), 8,15 (1H, d).
LRMS 258, 260 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 65,14; H, 4,66; N, 16,28.

Vypočteno pro $C_{14}H_{12}ClN_3$: C, 65,24; H, 4,69; N, 16,31.

Sloučeniny přípravy 57 a 58 se připraví podobným způsobem:

Příprava 57

1-Chlor-7-[(2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl]-isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 2-methylbenzimidazolu a získá se krémová pevná látka.
Teplota tání 245 až 247 °C.
^1H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 2,6 (3H, s), 6,6 (2H, s), 7,1-7,25 (3H, m), 7,3 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,7-7,8 (2H, m), 8,15 (1H, s), 8,25 (1H, d).
LRMS 308, 310 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 70,16; H, 4,55; N, 13,54.
Vypočteno pro $C_{18}H_{14}ClN_3$: C, 70,24; H, 4,59; N, 13,65.

Příprava 58:

1-Chlor-7-(fenoxymethyl)isochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z fenolu a ne zcela bílá látka se použije bez dalšího čištění.
Teplota tání <60 °C.
LRMS 270, 272 (MH).

Příprava 59

Hydrochlorid 5-karboxy-1-chlorisochinolinu

Roztok 5-karbethoxy-1-chlorisochinolinu (patent DE 2816863) (1,75 g, 7,4 mmol) a NaOH (0,8 g, 20 mmol) v MeOH-H_2O (50 ml, 4:1) se míchá při 23 °C po dobu 5 hodin. Rozpouštědla se odpaří ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi CH_2Cl_2 a vodný NaOH

(2 M). Vodná fáze se okyselí konc. HCl, extrahuje se přebytkem EtOAc (4 x). Spojené organické podíly se promyjí solankou, suší se nad $MgSO_4$ a koncentrují se ve vakuu a získá se hydrochlorid 5-karboxy-1-chlorisochinolinu (1,8 g, 7,4 mmol) jako bílá pevná látka.
^1H (δ, DMSO-d_6, 300 MHz) 7,8 (1H, dd), 8,4 (1H, d), 8,5 (1H, d), 8,6 (1H, d), 8,7 (1H, d), 13,6 (1H, br s).
LRMS 208, 210 (MH).

Příprava 60

Hydrochlorid 5-karboxymethoxy-1-chlorisochinolinu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podobným způsobem jako v přípravě 59 z 5-(ethoxykarbonylmethoxy)-1-chlorisochinolinu a získá se bílá pevná látka.
Teplota tání>200 °C.
^1H (δ, DMSO-d_6, 300 MHz) 4,9 (2H, s), 7,2 (1H, d), 7,7 (1H, dd), 7,8 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,3 (1H, d), 12,6 (1H, br s).
LRMS 238 (MH).

Příprava 61

5-Karboxamido-1-chlorisochinolin

Roztok hydrochloridu 5-karboxy-1-chlorisochinolinu (395 mg, 1,62 mmol) v $SOCl_2$ (5 ml) obsahující DMF (1 kapku) se zahřívá při zpětném toku pod N_2 po dobu 2 hodin. Rozpouštědla se odpaří ve vakuu a zbytek se azeotropuje s PhMe a získá se hydrochlorid 1-chlor-5-isochinoylchloridu (1,62 mmol) jako ne zcela bílá pevná látka. Chlorid kyseliny se použije ihned bez dalšího čištění nebo charakterizace.

Roztok hydrochloridu 1-chlor-5-isochinoylchloridu (1,62 mmol) v NH_3 nasyceném CH_2Cl_2 (25 ml) se míchá při 23 °C po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, zbytek se znovu

rozpustí v CH_2Cl_2 a promyje se vodou a solankou. Organická fáze se suší nad $MgSO_4$ a koncentruje se ve vakuu a získá se surový produkt, který se čistí triturací etherem a získá se 5-karboxamido-1-chlorisochinolin (92 mg, 0,45 mmol) jako bílá pevná látka.
^1H (δ, DMSO-d_6, 400 MHz) 7,7 (1H, br s), 7,8 (1H, dd), 8,0 (1H, d), 8,1 (1H, br s), 8,2 (1H, d), 8,3 (1H, d), 8,4 (1H, d).
LRMS 206, 209 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 57,61; H, 33; N, 13,30.
Vypočteno pro $C_{10}H_7ClN_2O+0,04CH_2Cl_2$: C, 57,42; H, 3,40; N, 13,34.

Sloučeniny příprav 62 a 63 se připraví podobným způsobem:

Příprava 62

5-(Karbamoylmethoxy)-1-chlorisochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z hydrochloridu 5-karboxymethoxy-1-chlorisochinolinu jako bílý prášek.
Teplota tání 163 až 166 °C.
^1H (δ, DMSO-d_6, 400 MHz) 4,6 (2H, s), 7,2 (1H, d), 7,45 (1H, br s), 7,65 (1H, br s), 7,7 (1H, dd), 7,8 (1H, d), 8,25-8,2 (2H, m).
LRMS 237, 239 (MH).
Elementární analýza-nalezeno: C, 51,83; H, 4,13; N, 11,07.
Vypočteno pro $C_{11}H_9ClN_2O_2 + H_2O$: C, 51,88; H, 4,35; N, 11,00.

Příprava 63

7-N-Benzylkarbamoyl-1-chlorisochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z hydrochloridu 7-karboxy-1-chlorisochinolinu a benzylaminu a získá se žlutohnědě zbarvená pevná látka.

Teplota tání 144 až 145 °C.
^1H (δ, $CDCl_3$, 400 MHz) 4,7 (2H, d), 6,7 (1H, br s), 7,45-7,25 (5H, m), 7,6 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,3 (1H, d), 8,65 (1H, s).
LRMS 297 (MH), 593 (M_2H).

Příprava 64

1-Chlor-5-sulfamoylisochinolin

K ledem chlazenému roztoku dýmavé kyseliny sírové (20% SO_3, 2 ml) se přidá po dávkách za míchání 1-chlorisochinolin (1,0 g, 6,1 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti další 3 hodiny, potom se zahřívá na 80 °C po dobu 18 hodin, ochladí se v ledové lázni a vlije se do ledu (70 g), promyje se etherem a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se zpracuje isopropanolem a získá se bílá pevná látka, která se filtruje a suší a získá se 1-chlor-5-isochinolinsulfonová kyselina (1,16 g, 4,77 mmol).
^1H (δ, D_2O, 400 MHz) 7,6 (1H, t), 8,10,84 (4H, m).
LRMS 244 (MH).

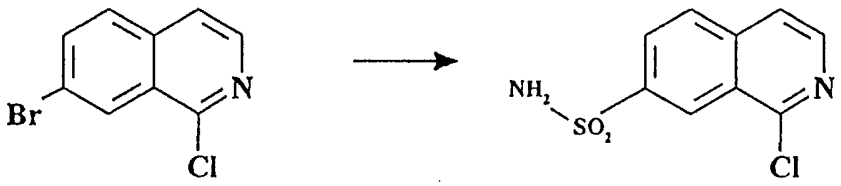
Suspenze 1-chlor-5-isochinolinsulfonové kyseliny (1,14 g, 4,68 mmol) v thionylchloridu (13 ml) a DMF (0,3 ml, 3,9 mmol) se zahřívá k refluxu 3 hodiny. Koncentrací ve vakuu a azeotropováním s toluenem se získá 1-chlor-5-chlorsulfonyl-isochinolin jako ne zcela bílá pevná látka, která se ihned použije.

Roztok 1-chlor-5-chlorsulfonylisochinolinu (613 mg, 2,34 mmol) v methylenchloridu nasyceném plynným amoniakem (20 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin, koncentruje se ve vakuu na bílou pevnou látku a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu (předabsorbovaný) za použití EtOAc - hexany (1:1) jako eluantu a získá se 1-chlor-5-sulmfamoylisochinolin jako bílá pevná látka (206

mg, 0,85 mmol).
Teplota tání 216 až 218 °C.
1H (δ, DMSO-d_6, 400 MHz) 7,8 (1H, s), 7,9 (1H, t), 8,4 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,5 (1H, d).
LRMS 243, 245 (MH).
Nalezeno: C, 44,46; H, 3,01; N, 11,49. Vypočteno pro $C_9H_7ClN_2O_2S$: C, 44,54; H, 2,91; N, 11,54.

Příprava 65

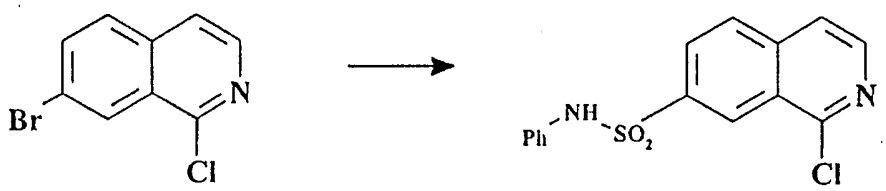
1-Chlor-7-sulfamoylisochinolin



n-Butyllithium (0,35 ml, 2,5 M v hexanech, 0,875 mmol) se přidá po kapkách, pod N_2 a při -78 °C k míchanému roztoku 7-brom-1-chlorisochinolinu (200 mg, 0,825 mmol) ve směsi tetrahydrofuran-ether (THF-Et_2O) (2,0 ml, 1:1). Po 5 minutách se směs přidá pod N_2 a při -25 °C k roztoku sulfurylchloridu (SO_2Cl_2) (0,14 ml, 1,74 mmol) v hexanu (2,0 ml) a směs se ohřeje na 23 °C a míchá se 3 hodiny. Přidá se koncentrovaný vodný amoniak (3,0 ml, 0,880) a všechno rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se suspenduje v EtOAc, promyje se vodnou HCl (2 M), solankou a potom se odpaří ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexany-EtOAc (50:50 až 30:70) jako eluantu a získá se sloučenina uvedená v názvu (37 mg, 0,152 mmol) jako bílá pevná látka.
Teplota tání 220 až 222 °C.
^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,9 (1H, d), 8,2 (1H, d), 8,3 (1H, d), 8,4 (1H, d), 8,9 (1H, s) ppm.
LRMS 243, 245 (MH^+).

Příprava 66

1-Chlor-7-fenylsulfamoylisochinolin

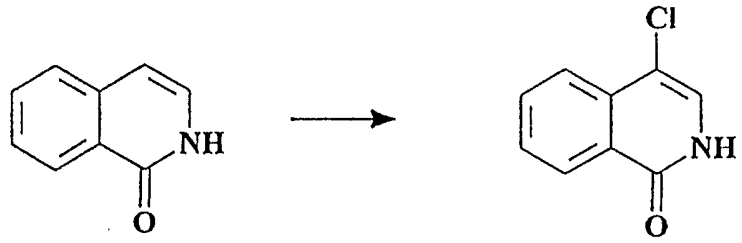


n-Butllithium (0,88 ml, 2,5 M v hexanech, 2,2 mmol) se přidá po kapkách pod N_2 a při -78 °C k míchanému roztoku 7-brom-1-chlorisochinolinu (500 mg, 2,06 mmol) v THF-etheru (10 ml, 1:1). Po 5 minutách se směs přidá při -25 °C pod N_2 k roztoku SO_2Cl_2 (0,35 ml, 4,36 mmol) v hexanu (10 ml) a směs se zahřeje na 23 °C a míchá se 4,5 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, azeotropuje se s PhMe, zbytek se suspenduje v CH_2Cl_2 (12 ml) a potom se přidá anilin (0,25 ml, 2,74 mmol) a NEt_3 (1,15 ml, 8,25 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc, promyje se vodnou HCl (2 M), solankou a potom se odpaří ve vakuu. Zbytek s čistí sloupcovou chromatografií na siliakgelu za použití směsi hexany-EtOAc (80:20 až 50:50) jako eluantu a získá se sloučenina uvedená v názvu (116 mg, 0,36 mmol) jako ne zcela bílá pevná látka. ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,0-7,15 (3H, m), 7,2-7,25 (2H, m), 7,8 (1H, d), 8,1 (2H, 2xd), 8,4 (1H, d), 8,7 (1H, s) ppm. LRMS 319, 321 (MH^+).

Příprava 67

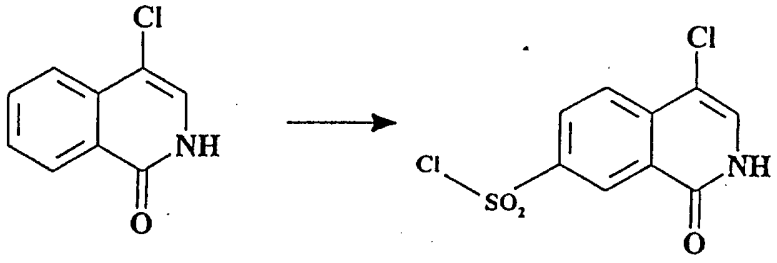
7-Chlorsulfonyl-1,4-dichlorisochinolin

(i)



Roztok N-chlorsukcinimidu (9,66 g, 72 mmol) v acetonitrilu (MeCN) (80 ml) se přidá k míchanému roztoku 1-(2H)isochinolinu (10 g, 69 mmol) v MeCN (250 ml), který byl zahříván při zpětném toku. Směs se zahřívá při zpětném toku další 1,5 hodinu a potom se ochladí na teplotu místnosti. Vzniklá sraženina se sebere filtrací, propláchne se MeCN a potom se suší ve vakuu a získá se 4-chlor-1(2H)-isochinolon (11,3 g, 62,9 mmol) jako světle růžová pevná látka.
^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,5 (1H, s), 7,6 (1H, dd), 7,8-7,9 (2H, m), 8,25 (1H, d), 11,5 (1H br s), ppm
LRMS 180, 182 (MH^+), 359, 361, 363 (M_2H^+).

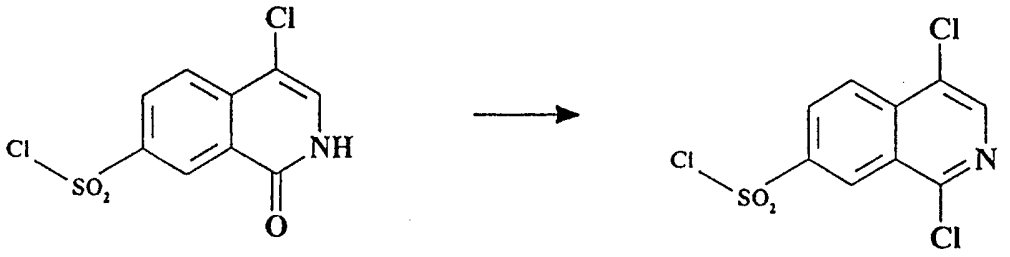
(ii)



4-Chlor-1-(2H)-isochinolinon (20,62 g, 115 mmol) se přidá po kapkách při 0 °C ke směsi kyseliny chlorsulfonové (61 ml, 918 mmol). Směs se zahřívá při 100 °C po dobu 3,5 dnů a potom se ochladí na teplotu místnosti. Reakční směs se přidá v malých dávkách do směsi ledu a vody [CAUTION] a vzniklá sraženina se sebere filtrací. Pevná látka se promyje vodou, trituruje se s MeCN a potom se suší ve vakuu a získá se

4-chlor-7-chlorsulfonyl-1-(2H)-isochinolon (18,75 g, 67,4 mmol) jako krémová pevná látka.
^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,45 (1H, s), 7,8 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,5 (1H, s), 11,5 (1H, br s) ppm.
Nalezeno: C, 39,37; H, 2,09; N, 4,94. Vypočteno pro $C_9H_5Cl_2NO_3S$: C, 38,87; H, 1,81; N, 5,04.

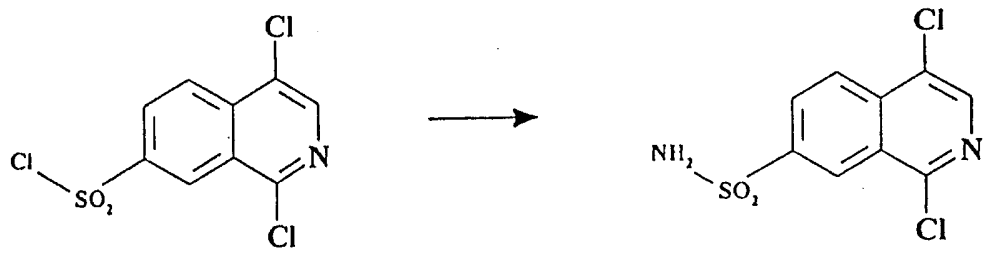
(iii)



Oxychlorid fosforečný ($POCl_3$) (9,65 ml, 103,5 mmol) se přidá při teplotě místnosti k míchané suspenzi 4-chlor-7-chlorsulfonyl-1-(2H)-isochinolonu (22,1 g, 79,6 mmol) v MeCN (500 ml) a směs se zahřívá při zpětném toku 5 hodin. Za chlazení se MeCN roztok dekantuje od nerozpustného kalu a odpaří se do sucha. Zbytek se extrahuje s EtOAc a odpaří se a získá se pevná látka, která se míchá s Et_2O (1,2 l) při teplotě místnosti přes noc. Etherový roztok se dekantuje od nerozpustného materiálu a odpaří se ve vakuu a získá se 7-chlorsulfonyl-1,4-dichlorisochinolin (20 g, 67 mmol) jako světle žlutá pevná látka.
^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,2 (2H, s), 8,5 (1H, s), 8,55 (1H, s) ppm.
Analýza-nalezeno: C, 37,19; H, 1,34; N, 4,77. Vypočteno pro $C_9H_4Cl_3NO_2S$: C, 36,45; H, 1,36; N, 4,72.

Příprava 68

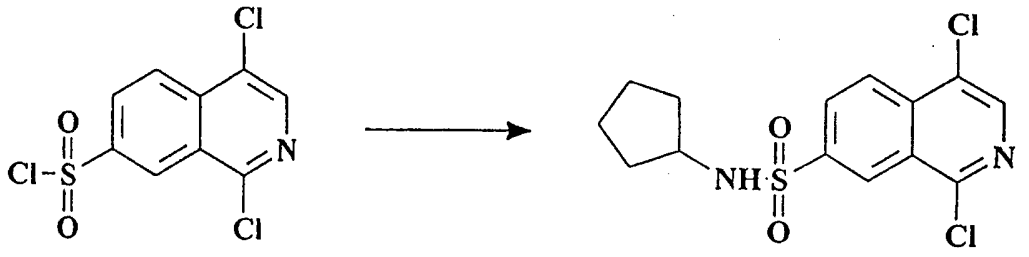
1,4-Dichlor-7-sulfamoylisochinolin



7-chlorsulfonyl-1,4-dichlorisochinolin (110 mg, 0,37 mmol) se rozpustí v roztoku nasyceného methanolického amoniaku (NH_3) (10 ml) a roztok se míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se azeotropuje s CH_2Cl_2 a potom se rozdělí mezi EtOAc a vodu. Organická fáze se promyje solankou, suší se ($MgSO_4$) a odpařením ve vakuu se získá 1,4-dichlor-7-sulfamoylisochinolin (98 mg, 0,35 mmol) jako bílá pevná látka.
^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,8 (2H, s), 8,35 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,6 (1H, s), 8,75 (1H, s) ppm.
LRMS 276, 278 (MH^+).

Příprava 69

7-Cyklopentylsulfamoyl-1,4-dichlorisochinolin

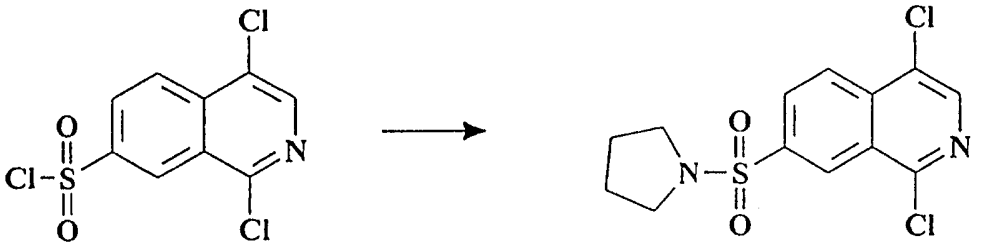


Směs cyklopentylaminu (0,10 ml, 1,0 mmol), NEt_3 (0,17 ml, 1,2 mmol) a 7-chlorsulfonyl-1,4-dichlorisochinolinu (250 mg, 0,84 mmol) v CH_2Cl_2 (15 ml) se míchá při 23 °C po dobu 18 hodin. Směs se zředí s CH_2Cl_2 (30 ml), promyje se zředěnou HCl (2 M), nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným ($NaHCO_3$), solankou, suší se ($MgSO_4$) a odpaří se ve vakuu a získá se

sloučenina uvedená v názvu (250 mg, 0,72 mmol) jako bílá pevná látka.
Teplota tání 165 až 167 °C (rozklad).
^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,3-1,95 (8H, m), 3,75 (1H, sextet), 4,6 (1H, d), 8,2 (1H, d), 8,2 (1H, d), 8,4 (1H, d), 8,5 (1H, s), 8,9 (1H, s) ppm.
LRMS 346 (MH^+).
Nalezeno: C, 48,76; H, 4,04; N, 7,98. Vypočteno pro $C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_2S$: C, 48,71; H, 4,09; N, 8,11.

Příprava 70

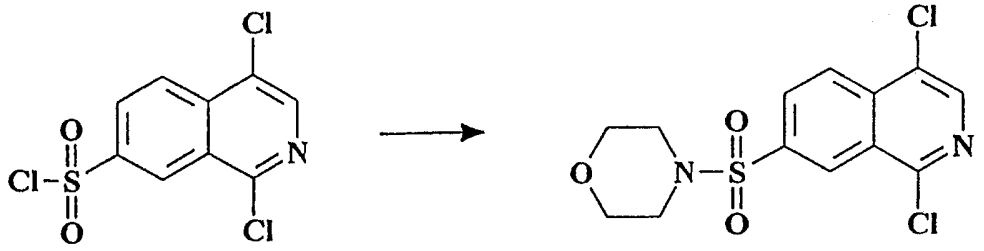
1,4-Dichlor-7-pyrrolidinsulfonylisochinolin



Sloučenina uvedená v názvu se připraví stejným obecným způsobem jako příprava 69.
Teplota tání 197 až 199 °C.
^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,8 (4H, m), 3,4 (4H, m), 8,2 (1H, d), 8,4 (1H, d), 8,5 (1H, s), 8,8 (1H, s) ppm.
LRMS 331, 333 (MH^+).
Nalezeno: C, 47,23; H, 3,60; N, 8,32. Vypočteno pro $C_{13}H_{12}Cl_2N_2O_2S$: C, 47,14; H, 3,65; N, 8,46.

Příprava 71

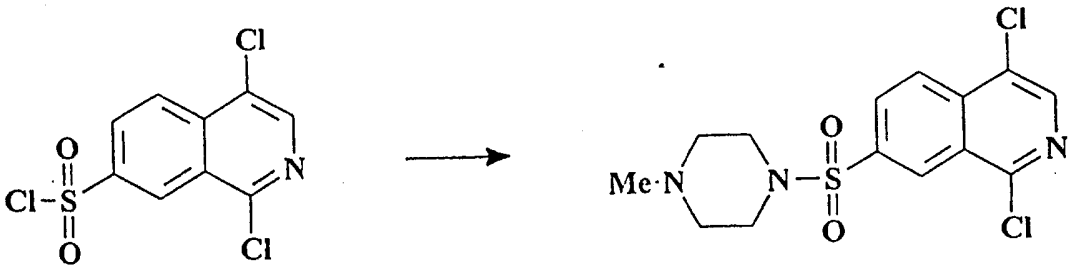
1,4-Dichlor-7-morfolinosulfonylisochinolin



Sloučenina uvedená v názvu se připraví stejným obecným způsobem jako příprava 69.
Teplota tání 170 až 171 °C.
^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,1 (4H, s), 3,8 (4H, s), 8,1 (1H, d), 8,4 (1H, s), 8,5 (1H, d), 8,8 (1H, s) ppm.
LRMS 348, 349 (MH^+).
Nalezeno: C, 44,90; H, 3,43; N, 7,38. Vypočteno pro $C_{13}H_{12}Cl_2N_2O_3S$: C, 44,97; H, 3,48; N, 8,07.

Příprava 72

Hydrochlorid 1,4-dichlor-7-(N-methylpiperazino)sulfonylisochinolinu

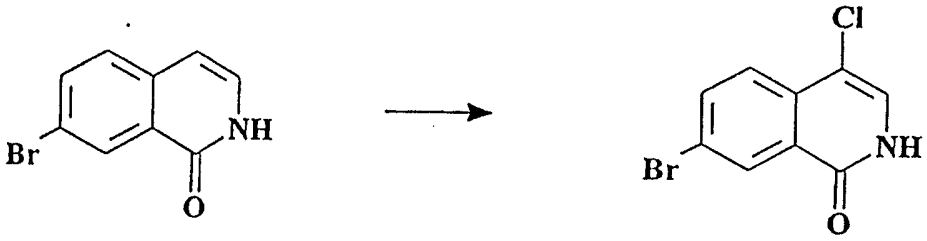


Sloučenina uvedená v názvu se připraví stejným obecným způsobem jako příprava 69.
Teplota tání 260 až 261,5 °C.
^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,8 (3H, s), 3,1 (2H, br s), 3,5 (4H, br m), 4,0 (2H, br d), 8,1 (1H, d), 8,4 (1H, d), 8,5 (1H, s), 8,8 (1H, s), 13,5 (1H, br s) ppm.
LRMS 360, 362 (MH^+).

Nalezeno: C, 41,93; H, 4,15; N, 10,08. Vypočteno pro $C_{14}H_{15}Cl_2N_3O_2S.HCl.0,4H_2O$: C, 41,63; H, 4,19; N, 10,40.

Příprava 73

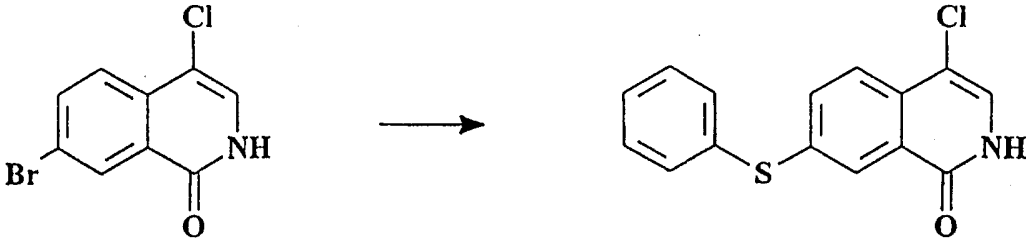
7-Brom-4-chlor-1(2H)-isochinolon



Roztok N-chlorsukcinimidu (4,13 g, 31 mmol) v MeCN (50 ml) se přidá po kapkách k míchanému roztoku 7-brom-1-(2H)-isochinolonu (6,6 g, 29,5 mmol) v MeCN (150 ml), který se zahříval při zpětném toku. Směs se zahřívá při zpětném toku další 3 hodiny a potom se ochladí na teplotu místnosti. Vzniklá sraženina sebere filtrací, promyje se MeCN a potom se suší ve vakuu a získá se 7-brom-4-chlor-1(2H)-isochinolon (6,72 g, 26,0 mmol) jako bílá pevná látka.
Teplota tání 241 až 243 °C.
^1H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,5 (1H, s), 7,73 (1H, d), 7,8 (1H, dd), 8,3 (1H, s) ppm.
LRMS 259 (MH^+), 517 (M_2H^+).
Analýza-nalezeno: C, 41,69; H, 1,90; N, 5,37. Vypočteno pro $C_9H_5BrClNO$: C, 41,80; H, 1,95; N, 5,42.

Příprava 74

4-Chlor-7-(fenylsulfanyl)-1(2H)-isochinolon



NaH (45 mg, 80% disperze v minerálním oleji, 1,5 mmol) se přidá pod N_2 a při 0 °C k míchanému roztoku 7-brom-4-chlor-1-(2H)-isochinolonu (390 mg, 1,5 mmol) v THF (15 ml) a směs se míchá 5 až 10 minut a získá se oranžový roztok. Tento roztok se ochladí na -78 °C, po kapkách se přidá roztok n-BuLi (0,60 ml, 2,5 M v hexanech, 1,5 mmol) a roztok se míchá dalších 15 minut. Přidá se S-fenyl benzenthiosulfát ($PhSO_2SPh$) (378 mg, 1,5 mmol) v THF (5 ml), roztok se míchá při -70 °C 10 minut a potom se nechá ohřát pomalu na teplotu místnosti. Přidá se voda (30 ml) a směs se extrahuje s EtOAc (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodou, solankou, suší se (Na_2SO_4) a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití CH_2Cl_2-MeOH-0,880 NH_3 (95:5:0,5) jako eluantu, poté se provede rekrystalizace z EtOAc a získá se 4-chlor-7-(fenylsulfanyl)-1(2H)-isochinolon (186 mg, 0,64 mmol) jako bílá pevná látka. Druhá část materiálu (40 mg, 0,14 mmol) se získá z matečných louhů.

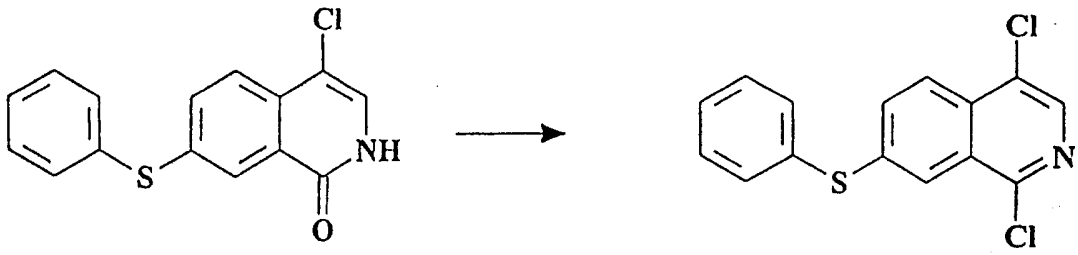
^1H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,35-7,5 (6H, m), 7,7 (1H, d), 7,8 (1H, d), 8,0 (1H, s) ppm.

LRMS 288, 290 (MH^+), 575 (M_2H^+).

Analýza-nalezeno: C, 61,85; H, 3,48; N, 4,81. Vypočteno pro $C_{15}H_{10}ClNOS.0,25H_2O$: C, 61,64; H, 3,62; N, 4,79.

Příprava 75

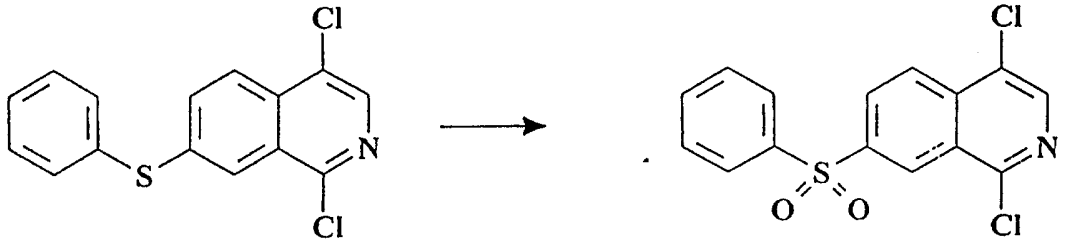
1,4-Dichlor-7-(fenylsulfanyl)isochinolin



$POCl_3$ (46 μl, 0,50 mmol) se přidá při 23 °C k míchané suspenzi 4-chlor-7-(fenylsulfanyl)-1-(2H)-isochinolonu (120 mg, 0,42 mmol) v MeCN (2 ml) a směs se zahřívá při zpětném toku 1,5 hod. a získá se čirý roztok. Tento chladný roztok se vlije do vody (20 ml) a směs se extrahuje s EtOAc (3 x). Spojené organické extrakty se promyjí solankou, suší se (Na_2SO_4) a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexany-EtOAc (90:10) jako eluantu a získá se 1,4-dichlor-7-(fenylsulfanyl)isochinolin (92 mg, 0,30 mmol) jako olej, který stáním tuhne.
^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,45 (3H, m), 7,55 (2H, m), 7,65 (1H, dd), 8,1 (1H, d), 8,1 (1H, s), 8,3 (1H, s) ppm.
LRMS 306, 308 (MH^+).
Analýza-nalezeno: C, 57,90; H, 2,99; N, 4,67. Vypočteno pro $C_{15}H_9Cl_2NS.0,25H_2O$: C, 57,98; H, 3,08; N 4,51.

Příprava 76

1,4-Dichlor-7-(fenylsulfonyl)isochinolin



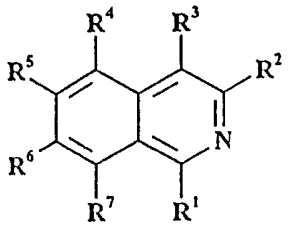
mCPBa (270 mg, 50-55% hmotn., 0,78 mmol) se přidá při 23 °C k míchanému roztoku 1,4-dichlor-7-(fenylsulfanyl)isochinolinu (120 mg, 0,39 mmol) v CH_2Cl_2 (20 ml) a směs se míchá 4 hodiny. Roztok se promyje vodným $NaHCO_3$ (3 x, 10%), solankou, suší se (Na_2SO_4) a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chroamtografií na silikagelu za použití směsi hexany-EtOAc (70:30) jako eluantu a následuje krystalizace s CH_2Cl_2-i-Pr_2O a získá se 1,4-dichlor-7-(fenylsulfonyl)-isochinolin (87 g, 0,25 mmol) jako bílá pevná látka.
^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,5-7,7 (3H, m), 8,05 (2H, d), 8,15

(1H, d), 8,35 (1H, d), 8,5 (1H, s), 9,05 (1H, s) ppm.
LRMS 338, 340 (MH^+).
Analýza-nalezeno: C, 52,55; H, 2,59; N, 4,10. Vypočteno pro $C_{15}H_9Cl_2NO_2S.0,25H_2O$: c, 52,56; H, 2,79; N, 4,09.

2000-1340

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



(I)

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde

jeden z R^1 a R^2 je vodík a zbývající je skupina $N=C(NH_2)_2$ nebo $NHC(=NH)NH_2$,

R^3 je H, halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu,

R^4, R^5, R^6 a R^7 jsou každé nezávisle H, OH, halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje halogen nebo OH, C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, CN, $CO(C_{1-6}$ alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny), $(C_m$ - alkylen$)CO_2R^8$, $(C_n$ - alkylen$)CN$, $O(C_n$ - alkylen$)CN$, $O(C_n$ - alkylen$)CO_2R^8$, $(C_m$ - alkylen$)CONR^9R^{10}$, $(C_m$ - alkylen$)NR^9COR^{10}$, $O(C_n$ - alkylen$)CONR^9R^{10}$, $(C_m$ - alkylen$)NR^9SO_2R^{11}$, $(C_m$ - alkylen$)S(O)_pR^{11}$, $(C_m$ - alkylen$)SO_2NR^9R^{10}$, $CH=CHCOR^8$, $CH=CHCONR^9R^{10}$, $CH=CHSO_2R^8$, $CH=CHSO_2NR^9R^{10}$, $CH=CHSO_2$aryl, nebo skupina vzorce X-aryl nebo X-het,
nebo, kde dvě z R^4, R^5, R^6 a R^7 jsou vázány k sousedním atomům uhlíku a mohou společně tvořit část $-O(C_n$ - alkylen$)O-$,

R^8 je H, C_{1-4} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více

halogeny nebo aryl(C_{1-6} alkylen),

R^9 a R^{10} jsou každý nezávisle H, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, aryl(C_{1-6} alkylen), aryl, heteroaryl nebo heteroaryl(C_{1-6} alyklen), nebo R^9 a R10 mohou být spolu vázány alkylenovou částí za vzniku, s atomy ke kterým jsou vázány, 4- až 7-členný kruh, případně obsahující další heteroskupinu, vybranou z atomu O nebo S nebo skupinu NR^{12},

R^{11} je aryl, heteroaryl nebo C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny,

R^{12} je H, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny nebo CO(C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny),

X je přímá vazba, C_n - alkylen, O, (C_n - alkylen)O, O(C_n - alkylen), CH(OH), C(C_{1-6} alkyl)OH, CO, $S(O)_p$(C_m - alkylen), (C_m - alkylen)$S(O)_p$, CH=CH nebo C≡C,

"aryl" je fenyl nebo naftyl, případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje halogen nebo OH, C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, CN, O(C_n - alkylen)CN, (C_n - alkylen)CN, CO(C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny), (C_m - alkylen)CO_2R^{13}, O(C_n - alkylen)CO_2R^{13}, (C_m - alkylen)$CONR^{14}R^{15}$, (C_m - alkylen)$NR^{14}COR^{15}$, O(C_n - alkylen)$CONR^{14}R^{15}$, (C_m - alkylen)$S(O)_pR^{13}$, (C_m - alkylen)$SO_2NR^{14}R^{15}$, (C_m - alkylen)$NR^{14}SO_2R^{16}$, $CH=CHSO_2R^{13}$, $CH=CHSO_2NR^{14}R^{15}$, $CH=CHSO_2aryl^1$, $CH=CHCOR^{13}$ a $CH=CHCONR^{14}R^{15}$,

"heteroaryl" je případně benzokondenzovaná 5- nebo 6-členná heterocyklická skupina vázaná kterýmkoliv vhodným atomem v heterocyklu nebo benzenovém kruhu (je-li přítomen), kde

heterocyklická skupina je vybrána ze souboru, který zahrnuje dioxolyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl a pyranyl,
kde uvedený "heteroaryl" je případně substituován jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, nebo OH, C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, CN, O(C_n - alkylen)CN, (C_n - alkylen)CN, CO(C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny), (C_m - alkylen)CO_2R^{13}, O(C_n - alkylen)CO_2R^{13}, (C_m - alkylen)$CONR^{14}R^{15}$, (C_m - alkylen)$NR^{14}COR^{15}$, O(C_n - alkylen)$CONR^{14}R^{15}$, (C_m- alkylen)$NR^{14}SO_2R^{16}$, (C_m - alkylen)$S(O)_pR^{13}$, (C_m - alkylen)$SO_2NR^{14}R^{15}$, $CH=CHCOR^{13}$, $CH=CHCONR^{14}R^{15}$, $CH=CHSO_2R^{13}$, $CH=CHSO_2NR^{14}R^{15}$, $CH=CHSO_2aryl^1$,

"het" je případně benzokondenzovaná 5- nebo 6-členná heterocyklická skupina vázaná k části "X" kterýmkoliv vhodným atomem v heterocyklu nebo benzenovém kruhu (je-li přítomen), kde heterocyklická skupina je vybrána ze souboru, který zahrnuje dioxolyl, dioxolanyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, oxazinyl, thiazinyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl a pyranyl nebo jejich plně nasycených, částečně nebo plně nasycených analogů
kde uvedený "het" je případně substituován jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny a OH, C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, CN, O(C_n - alkylen)CN, (C_n - alkylen)CN, CO(C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny), (C_m - alkylen)CO_2R^{13}, O(C_n - alkylen)CO_2R^{13}, (C_m

- alkylen)$CONR^{14}R^{15}$, (C_m - alkylen)$NR^{14}COR^{15}$, O(C_n - alkylen)$CONR^{14}R^{15}$, (C_m- alkylen)$NR^{14}SO_2R^{16}$, (C_m - alkylen)$S(O)_pR^{13}$, (C_m - alkylen)$SO_2NR^{14}R^{15}$, $CH=CHCOR^{13}$, $CH=CHCONR^{14}R^{15}$, $CH=CHSO_2R^{13}$, $CH=CHSO_2NR^{14}R^{15}$ a $CH=CHSO_2aryl^1$,

"$aryl^1$" je fenyl nebo naftyl, případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané z halogenu nebo OH, C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, CN, O(C_n - alkylen)CN, (C_n - alkylen)CN, CO(C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny), (C_m - alkylen)CO_2R^{13}, O(C_n - alkylen)CO_2R^{13}, (C_m - alkylen)$CONR^{14}R^{15}$, (C_m - alkylen)$NR^{14}COR^{15}$, O(C_n - alkylen)$CONR^{14}R^{15}$, (C_m - alkylen)$S(O)_pR^{13}$, (C_m - alkylen)$SO_2NR^{14}R^{15}$, (C_m - alkylen)$NR^{14}SO_2R^{16}$, $CH=CHSO_2R^{13}$, $CH=CHSO_2NR^{14}R^{15}$, $CH=CHCOR^{13}$ a $CH=CHCONR^{14}R^{15}$,

R^{13} je H, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, nebo $aryl^2$(C_{1-6} alkylen),

R^{14} a R^{15} jsou každý nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje vodík, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný halogenem, $aryl^2$(C_{1-6} alkylen), $aryl^2$, heteroarýl^1 nebo $heteroaryl^1$(C_{1-6} alkylen) nebo R^9 a R^{10} mohou být spolu vázány alkylenovou částí za vzniku, s atomy ke kterým jsou vázány, 4- až 7-členného kruhu, případně obsahující další heteroskupinu, vybranou z atomu O nebo S nebo skupinu NR^{12},

R^{16} je $aryl^2$, $heteroaryl^1$ nebo C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu,

"$aryl^2$" je fenyl nebo naftyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané z halogenu nebo OH,

C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, CN, O(C_n - alkylen)CN, (C_n - alkylen)CN nebo CO(C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny),

"heteroaryl[1]" je případně benzokondenzovaná 5- nebo 6-členná heterocyklická skupina vázaná kterýmkoliv vhodným atomem v heterocyklu nebo benzenovém kruhu (je-li přítomen), kde heterocyklická skupina je vybrána ze souboru, který zahrnuje dioxolyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl a pyranyl,
kde uvedený "heteroaryl" je skupina, která je případně substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané z halogenu nebo OH, C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, CN, O(C_n - alkylen)CN, (C_n - alkylen)CN nebo CO(C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více halogeny),

kde "C-alkylen" vázající skupiny uvedené v definicích shora jsou lineární nebo rozvětvené a jsou případně substituovány jednou nebo více (C_{1-6} alkylovými skupinami, případně substituovanými jedním nebo více halogeny) skupinami,

m je celé číslo od 0 do 3,

n je celé číslo od 1 do 3,

a

p je celé číslo od 0 do 2.

2. Sloučenina nebo sůl podle nároku 1, kde R^1 je skupina $N=C(NH_2)_2$ nebo $NHC(=NH)NH_2$ a R^2 je H.

3. Sloučenina nebo sůl podle nároku 1 nebo 2, kde R^3 je H, halogen nebo C_{1-4} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu.

4. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde R^4 je H, OH, halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen nebo OH, C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu, CN, $(C_m\text{-alkylen})CONR^9R^{10}$, $O(C_n\text{-alkylen})CONR^9R^{10}$, $(C_m\text{-alkylen})SO_2NR^9R^{10}$, nebo skupina vzorce X-aryl nebo X-het.

5. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde R^5 je H, halogen nebo C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými nezávisle z halogenu nebo OH.

6. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde R^6 je H, halogen, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen nebo OH, C_{1-6} alkoxy, případně substituovaný jedním nebo více halogeny, CN, $O(C_n$ - alkylen$)CN$, $(C_n$ - alkylen$)CN$, $(C_m$ - alkylen$)CONR^9R^{10}$, $(C_m$ - alkylen$)CO_2R^8$, $(C_m$ - alkylen$)SO_2NR^9R^{10}$, $(C_m$ - alkylen$)S(O)_pR^{11}$ nebo skupina vzorce X-aryl nebo X-het.

7. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoilv z předchozích nároků, kde R^7 je H.

8. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde R^3 je H, halogen nebo C_{1-4} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu.

9. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde R^4 je H, Br, OH, CN, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl,

případně substituovaný jedním nebo více OH, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $OCH_2CONR^9R^{10}$, OCH_2aryl, het nebo aryl.

10. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde R^5 je H, Br nebo methyl, případně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu.

11. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde R^6 je H, Cl, Br, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje OH, C_{1-6} alkoxy, CN, (C_m - alkylen)$CONR^9R^{10}$, (C_m - alkylen)CO_2R^8, (C_m - alkylen)$S(O)_pR^{11}$ (C_m - alkylen)$SO_2NR^9R^{10}$ nebo skupina vzorce X-aryl nebo X-het, kde X je přímá vazba, CH=CH, CH(OH), CO, OCH_2, CH_2O nebo CH_2.

12. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde R^3 je H, Cl, Br nebo methyl.

13. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde R^4 je H, Br, OH, CN, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, případně substituovaný jedním nebo více OH, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONH(aryl(C_{1-6}alkyl))$, $CONH_2$, $OCH_2CONR^9R^{10}$, OCH_2aryl, fenyl nebo naftyl.

14. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde R^5 je H, Br nebo methyl.

15. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde R^6 je H, Br, methyl, případně substituovaný OH, ethyl, případně substituovaný OH, cyklopentyl, případně substituovaný OH, cyklohexyl, případně substituovaný OH, C_{1-6} alkoxy, CN, O(C_n - alkylen)CN, (C_n - alkylen)CN, SO_2R^{11}, SR^{11}, $CONR^9R^{10}$, CO_2R^8, $SO_2NR^9R^{10}$, skupina vzorce X-(případně substituovaný fenyl) nebo X-het^1, kde X je přímá vazba, CH=CH, CH(OH), CO, OCH_2, CH_2O nebo CH_2,

a kde fenylová část vázaná přes X je případně substituována jedním nebo více halogeny, C_{1-6} alkylovou skupinou, případně substituovanou jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými z halogenu a OH, C_{1-6} alkoxyskupinou, případně substituovanou jedním nebo více halogenu nebo CO_2R^{13},
kde "het^1" je případně benzokondenzovaný dioxolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, nebo jejich částečně nebo plně nasycené analogy,
a kde taková "het^1" skupina vázaná přes X je případně substituována jedním nebo více C_{1-6} alkylovými skupinami, případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybrané z halogenu a OH.

16. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde R^4 je H, Br, CN, OCH_3, SO_2NH_2, CH_2OH, $CONH_2$, OCH_2CONH_2, CONHBn, OH nebo Ph.

17. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde R^6 je H, Br, CO_2H, (E)CH=CHPh, Ph, OCH_3, 1,3-benzo[d]dioxol-5-yl, CN, CH_2OH, CONHBn, 4-methoxyfenyl, 1-hydroxycyklohexyl, 1-hydroxycyklopentyl, COPh, $CH(OH)CH_3$, CH(OH)Ph, $CCH_3(OH)Ph$, OCH_2Ph, SO_2Ph, SPh, CH_2OPh, SO_2NH_2, SO_2NHPh, SO_2NH(cyklopentyl), SO_2(pyrrolidino), SO_2(morfolino), SO_2(N-methylpiperazino), (2-methylimidazol--1-yl)methyl, (2-methylbenzimidazol-1-yl)methyl, benzofuran-2-yl, thien-3-yl, thien-2-yl, 4-methylpentyl, 2-methoxyefnyl, 3-methoxyfenyl, 3,5-dimethoxyfenyl, 2,6-dimethoxyfenyl, 3-karboxyfenyl, 3-kyanofenyl nebo 3-chlorfenyl.

18. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde R^6 je CH(OH)Ph, 2-methoxyfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 2,6-dimethoxyfenyl, SO_2NH_2, SO_2NHPh, SO_2NH(cyklopentyl), SO_2(pyrrolidino), SO_2(morfolino), SO_2Ph, SPh, SO_2(N-methylpiperazino) nebo 3-karboxyfenyl.

19. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde R^1 je $N=C(NH_2)_2$ nebo $NH(C(=NH)NH_2$, každé z R^2, R^4, R^5 a R^7 jsou H, R^3 je Br nebo Cl a R^6 je 2-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, CH(OH)Ph, SO_2Ph, SPh, 3-karboxyfenyl nebo 3-methoxyfenyl.

20. Sloučenina nebo sůl podle nároku 1, kde dvě z R^4, R^5, R^6 a R^7 jsou vázané k sousedním atomům uhlíku a společně tvoří část OCH_2O.

21. Sloučenina nebo sůl podle nároku 1, v podstatě jak je popsána v příkladech předkládaného vynálezu.

22. Sloučenina nebo sůl podle nároku 1, kterou je:
(4-chlor-7-(2-methoxyfenyl)isochinolin-1-yl)guanidin;
(4-chlor-7-(3-methoxyfenyl)isochinolin-1-yl)guanidin;
(4-chlor-7-(4-methoxyfenyl)isochinolin-1-yl)guanidin;
(4-chlor-7-(2,6-dimethoxyfenyl)isochinolin-1-yl)guanidin;
(4-brom-7-(3-methoxyfenyl)isochinolin-1-yl)guanidin;
(4-brom-7-(4-methoxyfenyl)isochinolin-1-yl)guanidin;
(4-chlor-7-(α-hydroxybenzyl)isochinolin-1-yl)guanidin;
(4-chlor-7-(3-karboxyfenyl)isochinolin-1-yl)guanidin;
1-guanidino-7-sulfamoylisochinolin;
1-guanidino-7-fenylsulfamoylisochinolin;
4-chlor-1-guanidino-7-fenylsulfamoylisochinolin;
4-chlor-7-cyklopentylsulfamoyl-1-guanidinisochinolin;
hydrochlorid 4-chlor-1-guanidino-7-(1-pyrrolidinosulfonyl)-isochinolinu;
hydrochlorid 4-chlor-1-guanidino-7-morfolinsulfonylisochinolinu;
4-chlor-1-guanidino-7-[(N-methylpiperazino)sulfonyl]-isochinolin;
4-chlor-1-guanidino-7-(fenylsulfanyl)isochinolin;
4-chlor-1-guanidino-7-(fenylsulfonyl)isochinolin;
a jejich soli.

23. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e

t í m, že obsahuje sloučeninu nebo sůl podle kteréhokoliv z předchozích nároků ve směsi s kompatibilním adjuvantem, ředidlem nebo nosičem.

24. Sloučenina nebo sůl podle kteréhokoliv z nároků 1 až 22 pro použití jako léčivo.

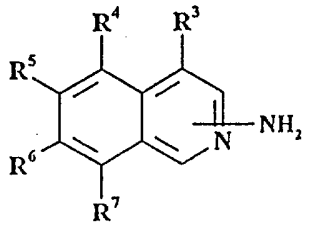
25. Použití sloučeniny nebo soli jak je definována v kterémkoliv z nároků 1 až 22 pro přípravu léčiva pro léčbu stavů nebo postupů zprostředkovaných uPA.

26. Použití podle nároku 25, kde stav nebo proces je vybrán ze souboru, který zahrnuje chronický kožní vřed, angiogenézi (neovaskularizace), přestavbu kostí, implantaci embrya do dělohy, infiltraci imunních buněk do zánětlivých míst, ovulaci, spermatogenézi, přeměnu tkání během hojení ran a orgánové diferenciace, fibrózu, lokální invazi nádorů do sousedních oblastí, metastatické rozvinutí nádorových buněk z primárních míst na sekundární místa a destrukci tkáně při artritidě.

27. Způsob léčby stavu nebo procesu zprostředkovaných uPA, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny nebo soli podle kteréhokoliv z nároků 1 až 22 nebo kompozice jak je definováno v nároku 23.

28. Způsob podle nároku 27, kde stav nebo proces je vybrán ze souboru, který zahrnuje chronický kožní vřed, angiogenézi (neovaskularizace), přestavbu kostí, implantaci embrya do dělohy, infiltraci imunních buněk do zánětlivých míst, ovulaci, spermatogenézi, přeměnu tkání během hojení ran a orgánové diferenciace, fibrózu, lokální invazi nádorů do sousedních oblastí, metastatické rozvinutí nádorových buněk z primárních míst na sekundární místa a destrukci tkáně při artritidě.

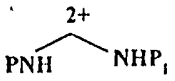
29. Způsob přípravy sloučeniny nebo soli podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje reakci 1- nebo 3-aminoisochinolinového derivátu II, kde R^3, R^4, R^5, R^6 a R^7 mají význam definovaný v nároku 1:



(II)

s kyanamidem (NH_2CN) nebo jiným činidlem, který působí jako synthon "$NHC^+=NH$".

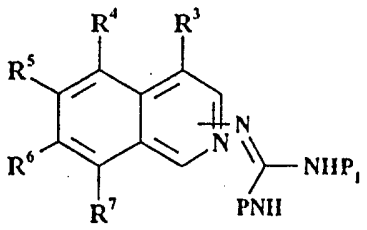
30. Způsob přípravy sloučeniny nebo soli podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje reakci 1- nebo 3-aminoisochinolinového derivátu II, jak je definován v nároku 29 s činidlem, které působí jako chráněný amidinový(2+) synton IV:



(IV)

kde

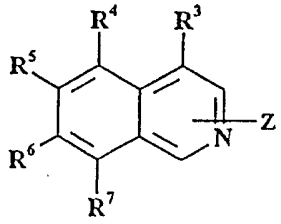
P a P_1 jsou N-chránící skupiny, přes tvorbu sloučeniny obecného vzorce V nebo její sůl:



(V)

a následné odstranění chránící skupiny.

31. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo její soli, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce VI



(VI)

kde R^3, R^4, R^5, R^6 a R^7 mají význam definovaný v nároku 1 a kde 7 je připojeno v 1- nebo 3-poloze a je odcházející skupina, při které se nahradí odcházející skupina volnou bází guanidinu.

32. Sloučenina obecného vzorce v jak je definována v nároku 30.