Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 EXPEDIENTE No. 03-76151

54. TÍTULO COMPUESTOS HETEROCICLICOS FUNDIDOS

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE TEIJIN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD

DOMICILIO OSAKA, JAPÓN

74. APODERADO EMILIO FELIZOLA

Código 1092

22. BOGOTÁ, D. C.,

(FORMA P-16)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

03 076151 00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03076151 00000
Folios: 1643
Fecha (AMD): 2003-09-30 16:41:34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS SOLICITUDES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 **SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 **SOLICITANTE (71)**

Nombre: **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.**
sociedad constituida y existente bajo las leyes del Japón.

Dirección: 1-1-, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541-0045,
Japón.

Domicilio: Osaka,
Japón.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual_____

Número: _____

3 **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax:: 217 92 11
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACI N

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual_____

Número: 438.019 T.P. 31.929

4 **INVENTOR (ES) (72)**

1- **Satoru OI**
7-10-509, Ayameikeminami 1-chome,
Nara-shi,
Nara, 631-0033,
Japón.

2- **Koji IKEDOU**
6-4, Besshochokobayashi,
Himeji-shi,
Hyogo 671-0222,
Japón.

3- **Koji TAKEUCHI**
524-204 Aberdeen Dr. Chapel Hill,
North Carolina 27516,
Estados Unidos de América.

4- **Masaki OGINO**
14-59-205, Noto-cho,
Nishinomiya-shi,
Hyogo 662-0838,
Japón.

5- **Yoshihiro BANNO**
3-1-204, Aoyamadai 2-chome,
Suita-shi,
Osaka 565-0875,
Japón.

6- **Hiroyuki TAWADA**
11-1, Miyanokawahara 1-chome,
Takatsuki-shi,
Osaka 569-1032,
Japón.

7- **Taihei YAMANE**
10-6-203, Tsukimigaoka, Nigawa,
Takarazuka-shi,
Hyogo 665-0067,
Japón.

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/JP02/00831 Fecha: 1º De febrero de 2002
Publicación Internacional No. WO 02/062764 A1 Fecha : 15 de agosto de 2002

6 **Título (54)** COMPUESTOS HETEROCÍCLIC S FUNDIDOS

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 217/24, A61K 31/472

8 **Prioridad** SI ☒ NO ☐

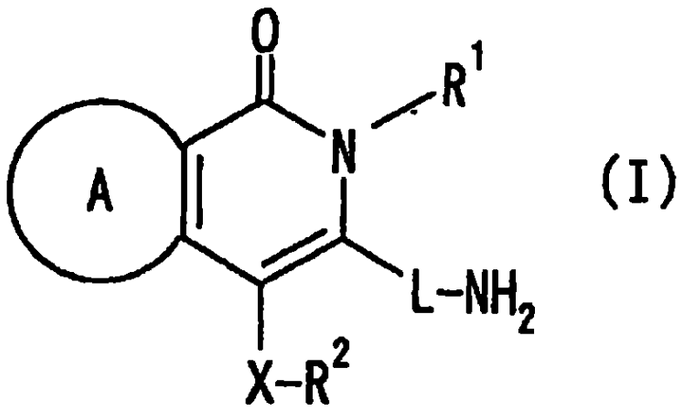
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP,	2 de febrero de 2001	2001-27349
JP,	25 de septiembre de 2001	2001-292388
JP,	14 de diciembre de 2001	2001-382232

9 **Comprobante de pago No.:** 03-59.901 **Fecha:** 25 de agosto de 2003

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 400.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11 **FIGURA CARACTERISTICA:**



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

Id-123-

1763
8085

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

TOKIO - JAPON

El Suscrito, Encargado de las Funciones Consulares en Tokio, vistos los siguientes documentos:

1) Certificado de Registro Mercantil de la Compañía;
2) Certificado auténtico sobre autorización para otorgar el poder;

CERTIFICA

Que la compañía **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.** está conformada de acuerdo con las leyes del Japón y cumple con su objeto social conforme a las mismas.

Que el señor **MASAHIKO FUJINO Ph. D.** en su carácter de EXECUTIVE VICE PRESIDENT de la citada compañía, está autorizado para conferir el poder adjunto.

Que el señor TAKASHI NAKAMURA, quien autentica el mencionado documento, es funcionario autorizado de la División Consular del Ministerio de Relaciones Exteriores del Japón, y su firma coincide con la registrada en este Consulado.

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento adjunto.

Tokio, 22 de Junio de 1.999

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA * TOKIO *

Juan Pablo Campos V.
Encargado de
las Funciones Consulares

Número: 81
Derechos: US$107
(Ciento siete dólares)
PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

TRADUCCION No: 19.07/99
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

EL SUSCRITO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 SET 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

99 JUL 2

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

99 JUL 20 12:35

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

EL SUSCRITO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, LUEGO CONSTATAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 SET 2003

LO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, D.E. COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (a)

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

of/domiciliado (a) en 1-1, Doshomachi 4-Chome,

Chuo-Ku, Osaka 541-0045, JAPAN

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to these rights; actions and suits instituted by me (us) or against me(us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

PABLO NEIRA NOTARIO

Given and signed this/Dado y firmado hoy

11th of June, 1999

In/en Osaka, Japan

Signature Masahiko Fujino, Ph.D. Firma
Executive Vice President
Takeda Chemical Industries, Ltd.

TRADUCCION No.: 5107/99
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

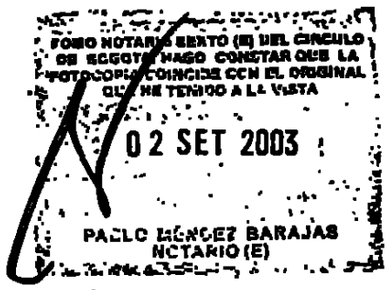
© CAVELIER ABOGADOS

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATI N

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is autorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

6

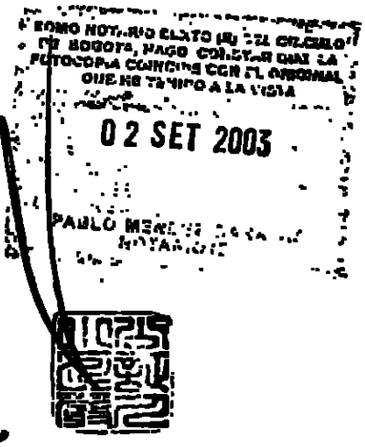
大 阪 法 務 局 所 属　　公 証 人 役 場

認証登簿　平成 11年第 188 号

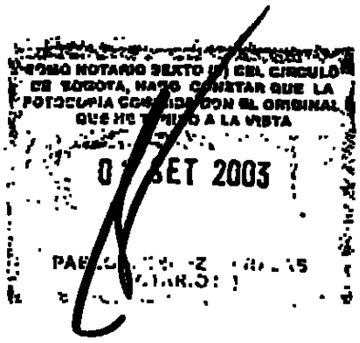
嘱託人 武田薬品工業株式会社 代表取締役 副社長 藤野 政彦の代理人 高島 靖昌 は、本職の面前でこの証書にある嘱託人の署名を自認した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。また、武田薬品工業株式会社（住所：大阪市中央区道修町四丁目１番１号）は日本法に基づく株式会社であり、嘱託人 藤野 政彦は武田薬品工業株式会社の代表権を授けられており、この証書に署名する権限を有することが５月７日付の武田薬品工業株式会社の登記簿謄本によって証明され、該登記簿謄本を確認したことを証する。

平成 11 年 6 月 17 日



大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（帝人殖産ビル内）
公証人　小　河　　巌　役場において
大阪法務局所属
公証人　小 河 巌


NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
SET 2003

REGISTER NUMBER 108 /1999 (H.11)

I hereby certify that the signature of this document applied for has been approved by Mr. Yasumasa TAKASHIMA in my presence to be true signature of Ph. Dr. Masahiko FUJINO, executive vice president of Takeda Chemical Industries, Ltd. I hereby certify that Takeda Chemical Industries, Ltd. residing at 1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka, Japan is a corporation duly organized under the laws of Japan and that Ph. Dr. Masahiko Fujino is a representative of the corporation and is authorized to execute this document on its behalf; and I hereby certify that the aforementioned was duly proven through the following documents and I duly certify having seen them:

certified copy of Company Register of May 7, 1999.

Dated this 17th day of June, 1999.

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan

DUPLICADO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. CONSTA QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

SET 2003

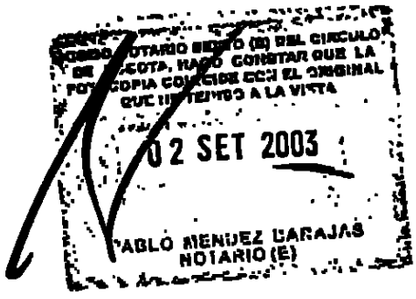
Iwao Ogawa

Iwao Ogawa

Notary attached to
The Osaka Legal Affairs Bureau

TRADUCCION No: 19.07.99
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia




NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 SET 2003
PABLO MENDEZ CARAJAS
NOTARIO (E)

総第 1124 号

証　明

大阪法務局所属公証人　小河　巖

平成 11 年 6 月 17 日付

平成11年登簿第 188 号

この認証の付与は、在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成11年6月17日
平成　年　月　日

大阪法務局長　石井宏和

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date '99. 6. 17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

For legalization by the foreign consul in Japan
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.
Osaka, JUN 17 1999
Official
Ministry of Foreign Affairs
(Consular and Migration Policy Division)

TRADUCCION No: 19.07199
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

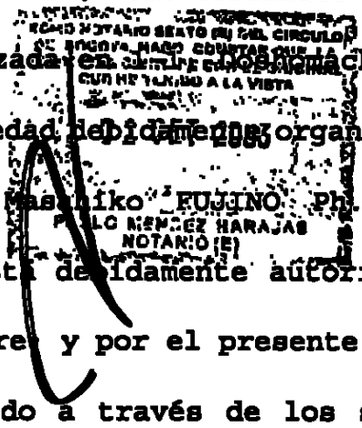
NOMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL PRESENTADO A LA VISTA
05 SET 2003

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 19.07/99 realizada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

(TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS Y LEGALIZACIONES QUE APARECEN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN Y PODER ESCRITO EN INGLÉS Y ESPAÑOL Y POR MEDIO DEL CUAL **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.**, SOCIEDAD DOMICILIADA EN 1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME, CHUO-KU, OSAKA 541-0045, JAPÓN, OTORGA PODER A **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER**). Dado y firmado el 11 de junio de 1999 en Osaka, Japón. (Firma ilegible), Masahiko Fujin , Ph.D., Vicepresidente Ejecutivo, Takeda Chemical Industries, Ltd.

Registro No. 188/1999 (H.11)

Por el presente certifico que la firma de este documento ha sid aprobada por el Sr. Yasumasa TAKASHIMA en mi presencia como la firma genuina del Ph.D. Dr. Masahiko FUJINO, Vicepresidente Ejecutivo de Takeda Chemical Industries, Ltd. Certifico que Takeda Chemical Industries, Ltd., localizada en [illegible]machi 4-Chome Chuo-ku, Osaka, Japón, es una sociedad debidamente organizada baj las leyes de Japón y que el Masahiko FUJINO Ph.D. es un representante de la sociedad y está debidamente autorizado para ejecutar este documento a su nombre y por el presente certific que lo anterior ha sido comprobado a través de los siguientes document s que he visto: Copia certificada del Registr de la Compañía de fecha 7 de mayo de 1999.



10

Fechado hoy 17 de junio de 1999.

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón.

(Firma) Iwao Ogawa, Notario adscrito a la Oficina de Asunt s Jurídicos de Osaka.

(Documento en caracteres japoneses identificado con el número 1124, en el que al final se encuentran las siguientes legalizaciones en inglés:)

CERTIFICADO

P r el presente se certifica que el anterior certificado notarial ha sido ejecutado por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es genuino.

Fecha: 17 de junio de 1999. Director de la Oficina de Asunt s Jurídicos de Osaka.

No. 4736. Para legalización del cónsul extranjero en Japón, por el presente se certifica que el sello aquí impuesto es genuino. Osaka, 17 de junio de 1999. (Firma ilegible), Funcionari , Ministerio de Relaciones Exteriores (División Consular y de P líticas de Migración). (Sello redondo en tinta: Ministeri de Relaciones Exteriores, Japón.

CONSULADO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA QUE ANTECEDE ES FIEL Y EXACTA COPIA TOMADA DE SU ORIGINAL

02 SET 2003

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

(En español) Certificación de la firma que antecede, de la capacidad legal de MASAHIKO FUJINO, Ph.D para otorgar poder y de la existencia legal de TAKEDA CHEMCIAL INDUSTRIES, LTD. expedida por el Consulado de Colombia en Tokio el 22 de JUNIO de 1999, bajo el No. 81. Firma JUAN PABLO CAMPOS V., Encargado de las Funciones

Consulares. Sell c nsular en tinta. Pagados impuesto de timbre y derechos consulares.

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el **MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES** bajo el No. 282833 del 21 de julio de 1999 y firmado por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 01763-801-001-1

Id. 9

Jul.26/99

TRADUCCION No. 1907 99
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

99 JUL 28 PM 12: 21

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

EL SUSCRITO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 SET 2003

PABLO SIENDES CANALES
NOTARIO (E)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, DAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 27 JUL 1999

REPUBLICA DE COLOMBIA
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

02 SET 2003

NOTARIO (E)

12

108170

Descripción

Compuestos heterocíclicos fundidos

Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto heterocíclico fundido que tiene una actividad inhibidora de la peptidasa (preferentemente de la dipeptidil-dipeptidasa IV), el cual es útil como agente profiláctico o terapéutico de la diabetes y similares.

Arte previo

Se sabe que la peptidasa está relacionada con varias enfermedades. La dipeptidil-dipeptidasa IV (de ahora en más, se abreviará en la presente a veces como DPP-IV), que es un tipo de peptidasa, es serina proteasa que se une específicamente con un péptido que

contiene prolina (o alanina) en la segunda a partir del terminal N y divide el lado del terminal C de la prolina (o alanina) para producir un dipéptido. Se demostró que la DPP-IV es la misma molécula que CD26, y se informó que también participa en el sistema inmune. Como el papel de la DPP-IV en los mamíferos aún no fue completamente clarificado, se considera que desempeña un papel importante en el metabolismo de los neuropéptidos, la activación de las células T, la adhesión de células cancerosas a las células endoteliales, la invasión del VIH en las células y similares. En particular, a partir del aspecto de glucometabolismo, la DPP-IV participa en la inactivación del GLP-1 (péptido-1 tipo glucagón) y el GIP (péptido inhibidor gástrico / péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa), los cuales son incretinas. Además, con respecto al GLP-1, su tiempo de vida media en plasma es de 1-2 minutos, y se sabe que el GLP-1 es degradado por la DPP-IV y pierde marcadamente su actividad fisiológica porque la amida de GLP-1(9-36), que es un producto de degradación de la DPP-IV, actúa sobre el receptor del GLP-1 como

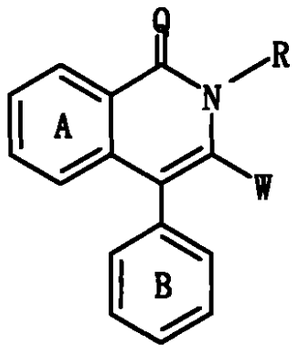
antagonista. También es sabido que la supresión de la degradación del GLP-1 al inhibir la actividad de la DPP-IV lleva a potenciar la actividad fisiológica que presenta el GLP-1, tal como el efecto insulinotrópico dependiente de la concentración de glucosa y similares. A partir de estos hechos, se espera que un compuesto que tiene una actividad inhibidora de la DPP-IV presente un efecto sobre la tolerancia alterada a la glucosa, la hiperglucemia postprandial y la hiperglucemia basal observada en la diabetes tipo I y tipo II y similares, la obesidad o complicaciones diabéticas asociadas con ello, y otros.

Como agentes terapéuticos de la diabetes actualmente en uso, se conocen una sulfonilurea, una biguanida, un inhibidor de la α-glucosidasa y similares. Como una sulfonilurea produce una potente acción hipoglucémica, a veces causa una seria hipoglucemia y requiere de atención durante su uso. Una biguanida causa fácilmente acidosis láctica, que es un efecto colateral relativamente serio. Un inhibidor de la α-glucosidasa retarda la digestión y

la absorción de la glucosa en el tracto gastrointestinal y suprime el incremento del nivel de glucosa en sangre luego de la comida, pero los efectos colaterales en el sentido de una distensión, diarrea y similares son problemáticos (JOSLIN'S DIABETES MELLITUS 13th Edition 521-522).

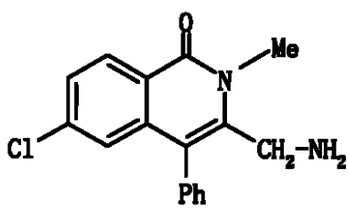
Los compuestos de isoquinolona se describen en las siguientes publicaciones.

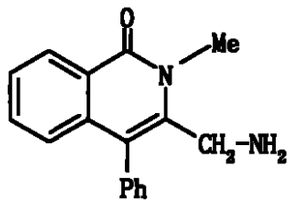
(1) La JP-A-7-76573 describe un compuesto de la fórmula

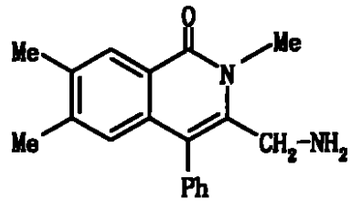


donde el anillo A y el anillo B son anillos de benceno opcionalmente sustituidos; Q es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; R es un átomo de hidrógeno, un

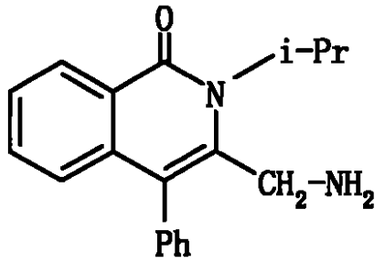
grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido y similares; W es $-CH_2OH$, $-CH_2NHR^1$, $-CH_2CH_2NHR^1$ (R^1 es átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido) y similares, como un compuesto de material de partida de un compuesto que tiene una acción antagonista del calcio y similares, donde los ejemplos específicos son





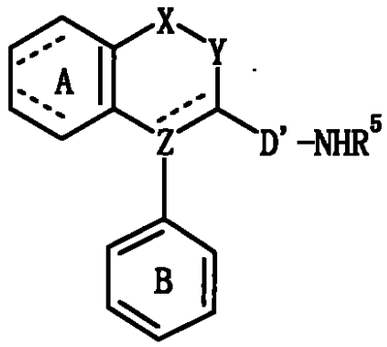


(2) El "Archiv der Pharmazie", vol. 324, pp. 809-814 (1991) describe un compuesto de la fórmula



como un compuesto de material de partida de un compuesto que tiene una acción anticonvulsivante.

(3) La JP-A-7-10844 describe un compuesto de la fórmula



donde el anillo A está opcionalmente sustituido; el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido; uno de X e Y es $-NR^1-$ (R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido y similares), -O- o -S-, el otro es -CO-, -CS- y similares; ——— es un enlace simple o un enlace doble; Z es un átomo de carbono y similares; D' es un grupo alquileno C_{1-3}; y R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente

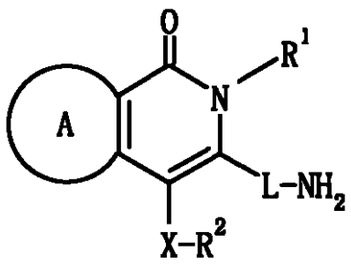
sustituido] como un compuesto de material de partida de un compuesto que tiene una acción inhibidora de la acil-CoA colesterol acil transferasa (ACAT) y similares.

Sin embargo, no se informa si estos compuestos tienen una actividad inhibidora de la peptidasa (preferentemente, de la DPP-IV).

Existe una demanda para desarrollar un compuesto que tenga una actividad inhibidora de la peptidasa (preferentemente, la DPP-IV), útil como droga profiláctica o terapéutica de diabetes y similares y que tenga propiedades superiores en términos de eficacia, duración de la acción, especificidad, baja toxicidad y demás.

Resumen de la invención

Los presentes inventores hallaron, en primer lugar, que un compuesto de la fórmula



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

L es un grupo hidrocarburo divalente,

y una sal del mismo,

que se caracterizan por aquella estructura química, donde un grupo amino está unido a un heterociclo fundido por medio de un grupo hidrocarburo divalente, tiene una actividad inhibidora superior de la peptidasa (preferentemente, la DPP-IV) y son útiles como agente profiláctico o terapéutico de la diabetes y similares. Sobre la base de este hallazgo, los presentes inventores realizaron exhaustivos estudios y completaron la presente invención.

De acuerdo con ello, la presente invención se refiere a:

1) un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, excepto 3-(aminometil)-2,6,7-trimetil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona, 3-(aminometil)-2-metil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona, 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona y 3-(aminometil)-2-isopropil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona,

2) el compuesto del punto 1), donde el anillo aromático de 5 a 10 miembros para el anillo A es un anillo de benceno,

3) el compuesto del punto 1), donde el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de

a) un átomo de halógeno,

b) un grupo nitro,

c) un grupo ciano,

d) un grupo alquilendioxi C_{1-3},

e) un grupo alquilo C_{1-10} o un grupo alquenilo C_{2-10}, donde cada uno tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo carbamoilo, un grupo ciano, un grupo

22

amino, un grupo alcanoilamino que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxicarbonilamino que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilamino que tiene 1 a 8 átomos de carbono,

f) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido,

g) un grupo acilo,

h) un grupo amino opcionalmente sustituido,

i) un grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono,

j) un grupo tiol opcionalmente sustituido, y

k) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

4) el compuesto del punto 1), donde R^1 es un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono,

5) el compuesto del punto 1), donde R^1 es un grupo alquilo que tiene 4 a 10 átomos de carbono,

6) el compuesto del punto 1), donde X es un enlace u -O-,

7) el compuesto del punto 1), donde el grupo hidrocarburo divalente para L es un grupo alquileno que tiene 1 a 10 átomos de carbono,

8) el compuesto del punto 1), donde R^2 es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido,

9) el compuesto del punto 1), donde R^2 es un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono, donde cada uno tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno, grupo hidroxi, grupo nitro, grupo amino, grupo alquilo opcionalmente halogenado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, grupo heterocíclico aromático y grupo cicloalquilo que tiene 3 a10 átomos de carbono,

10) el compuesto del punto 1), que es 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carbonitrilo, ácido 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxílico, 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxamida, 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo, (E)-3-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-2-propenamida, (E)-3-[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-2-propenamida, 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida, 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]oxi]acetamida, o una sal de los mismos,

11) un cristal de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-

isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carbonitrilo o una sal del mismo,

12) un cristal de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxamida o una sal del mismo,

13) un cristal de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxamida o una sal del mismo,

14) un cristal de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo o una sal del mismo,

15) un cristal de (E)-3-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-2-propenamida o una sal del mismo,

16) un cristal de (E)-3-[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-2-propenamida o una sal del mismo,

17) un cristal de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida o una sal del mismo,

18) un cristal de 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]oxi]acetamida o una sal del mismo,

19) un agente farmacéutico que contiene un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo,

20) un agente farmacéutico que comprende el agente farmacéutico del punto anterior 19) en combinación con al menos un miembro seleccionado de una preparación de insulina, un sensibilizador de insulina, un inhibidor de la α-glucosidasa, una biguanida y un secretagogo de insulina,

21) un agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes, que contiene un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o una prodroga del

mismo,

22) un agente para la profilaxis o el tratamiento de complicaciones diabéticas, que contiene un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o una prodroga del mismo,

23) un agente para la profilaxis o el tratamiento de la tolerancia alterada a la glucosa, que contiene un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o una prodroga del mismo,

24) un agente para la profilaxis o el tratamiento de la obesidad, que contiene un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o una prodroga del mismo,

25) un inhibidor de la peptidasa que contiene un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o una prodroga del mismo,

26) el inhibidor del punto anterior 25), donde la

peptidasa es dipeptidil-dipeptidasa IV,

27) un método de profilaxis o tratamiento de diabetes en un mamífero, cuyo método comprende la administración de un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o una prodroga del mismo al mamífero,

28) un método de profilaxis o tratamiento de complicaciones diabéticas en un mamífero, cuyo método que comprende la administración de un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o una prodroga del mismo al mamífero,

29) un método de profilaxis o tratamiento de la tolerancia alterada a la glucosa en un mamífero, cuyo método comprende la administración de un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o una prodroga del mismo al mamífero,

30) un método de profilaxis o tratamiento de la obesidad en un mamífero, cuyo método comprende la administración de un compuesto de la fórmula (I), una

sal del mismo o una prodroga del mismo al mamífero,

31) un método para inhibir la peptidasa en un mamífero, cuyo método comprende la administración de un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o una prodroga del mismo al mamífero,

32) uso de un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o una prodroga del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes,

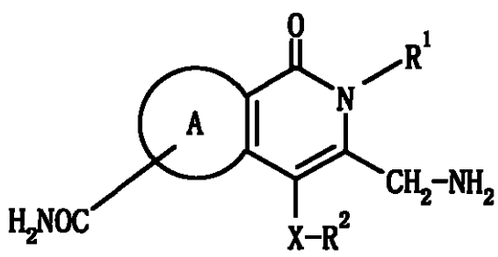
33) uso de un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o una prodroga del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de complicaciones diabéticas,

34) uso de un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o una prodroga del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de la tolerancia alterada a la glucosa,

35) uso de un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o una prodroga del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de la obesidad,

36) uso de un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o una prodroga del mismo para la producción de un inhibidor de la peptidasa,

37) un método de producción de un compuesto de la fórmula



donde

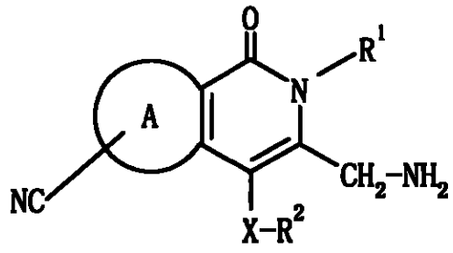
el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

y

X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido),

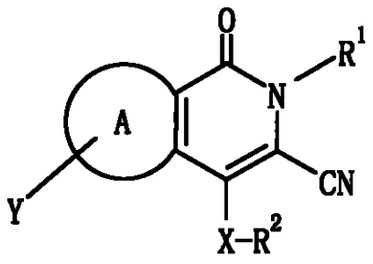
o una sal del mismo, cuyo método comprende someter a hidrólisis un compuesto de la fórmula



donde los símbolos son tal como se definieron con

anterioridad, o una sal del mismo,

38) un compuesto de la fórmula



donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

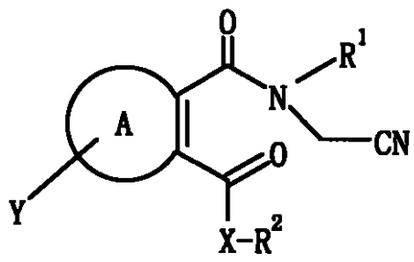
X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un

grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); e

Y es un átomo de halógeno,

o una sal del mismo,

39) un compuesto de la fórmula



donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente

sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); e

Y es un átomo de halógeno,

o una sal del mismo, y similares.

Descripción detallada de la invención

A continuación, cada símbolo de la fórmula (I) se describe en detalle.

El "anillo aromático de 5 a 10 miembros" del "anillo aromático opcionalmente sustituido de 5 a 10 miembros" para el anillo A es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo aromático de 5 a 10 miembros o un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros.

Los ejemplos preferidos del anillo hidrocarburo aromático de 5 a 10 miembros incluyen benceno, naftaleno y similares.

Los ejemplos preferidos del heterociclo aromático de 5 a 10 miembros incluyen un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno como un átomo que constituye un anillo, además de átomos de carbono, como furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, 1,2,3-oxadiazol, furazano, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-triazol, piridina, piridazina, pirimidina, triazina, benzofurano, isobenzofurano, benzo[b]tiofeno, indol, isoindol, 1H-indazol, benzimidazol, benzoxazol, 1,2-benzoisoxazol, benzotiazol, 1,2-benzoisotiazol, 1H-benzotriazol, quinolina, isoquinolina y similares.

El "anillo aromático de 5 a 10 miembros" es preferentemente un anillo de benceno, un anillo de

naftaleno, un anillo de tiofeno, un anillo de piridina y similares. De ellos, se prefiere un anillo de benceno.

El "anillo aromático de 5 a 10 miembros" tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen "átomo de halógeno", "grupo nitro", "grupo ciano", "grupo alquilendioxi C_{1-3}", "grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 10 átomos de carbono", "grupo alquenilo opcionalmente sustituido que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo alquinilo opcionalmente sustituido que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquenilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalcadienilo opcionalmente sustituido que tiene 4 a 10 átomos de carbono", "grupo arilo opcionalmente sustituido que tiene 6 a 14 átomos de carbono", "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", "grupo acilo", "grupo amino opcionalmente sustituido", "grupo hidroxi

opcionalmente sustituido", "grupo tiol opcionalmente sustituido", "grupo amidino" y similares.

Como "átomo de halógeno" pueden usarse, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares, dándole preferencia al flúor, al cloro y al bromo.

Los ejemplos del "grupo alquilendioxi C_{1-3}" incluyen metilendioxi, etilendioxi y similares.

Como "grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono" del "grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 10 átomos de carbono" pueden usarse, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, t.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares.

Como "grupo alquenilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono" del "grupo alquenilo opcionalmente sustituido

que tiene 2 a 10 átomos de carbono" pueden usarse, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 1-octenilo y similares.

Como "grupo alquinilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono" del "grupo alquinilo opcionalmente sustituido que tiene 2 a 10 átomos de carbono" pueden usarse, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 1-octinilo y similares.

El "grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono", el "grupo alquenilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono" y el "grupo alquinilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono" antes mencionados tienen opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) en posición(ones)

sustituible(s).

Como dichos sustituyentes pueden usarse, por ejemplo, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo y similares), un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, tienilo, furilo, piridilo, oxazolilo, tiazolilo, quinolilo y similares), un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, tetrahidrofurilo, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolizinilo, piperazinilo y similares), un grupo aralquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono, un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por alquilo que tiene 1 a 4 átomo(s) de carbono o un grupo acilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, grupo alcanoilo, grupo alcoxicarbonilo y similares), un grupo alquilsulfonilamino que tiene 1 a 8 átomo(s) de carbono, un grupo amidino, un grupo acilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, grupo alcanoilo, grupo alcoxicarbonilo y similares), un grupo alquilsulfonilamino que tiene 1 a 8 átomo(s) de carbono, un grupo carbamoilo opcionalmente mono o

disustituido por alquilo que tiene 1 a 4 átomo(s) de carbono, un grupo sulfamoilo opcionalmente mono o disustituido por alquilo que tiene 1 a 4 átomo(s) de carbono, un grupo carboxilo, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), grupo alqueniloxi que tiene 2 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), un grupo cicloalquiloxi que tiene 3 a 7 átomos de carbono, un grupo aralquiloxi que tiene 7 a 13 átomos de carbono, un grupo ariloxi que tiene 6 a 14 átomos de carbono (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi y similares), un grupo tiol, un grupo alquiltio que tiene 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), un grupo aralquiltio que tiene 7 a 13 átomos de carbono, un grupo ariltio que tiene 6 a 14 átomos de carbono (por ejemplo, feniltio, naftiltio y similares), un grupo sulfo, un grupo ciano, un grupo azida, un grupo nitro, un grupo

nitroso, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y similares.

El "grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono" del "grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 10 átomos de carbono" es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,2,1]octilo, biciclo[3,2,2]nonilo, biciclo[3,3,1]nonilo, biciclo[4,2,1]nonilo, biciclo[4,3,1]decilo y similares.

El "grupo cicloalquenilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono" del "grupo cicloalquenilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 10 átomos de carbono" es, por ejemplo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo y similares.

El "grupo cicloalcadienilo opcionalmente sustituido que tiene 4 a 10 átomos de carbono" del "grupo cicloalcadienilo opcionalmente sustituido que

tiene 4 a 10 átomos de carbono" es, por ejemplo, 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo, 2,5-ciclohexadien-1-ilo y similares.

El "grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono" del "grupo arilo opcionalmente sustituido que tiene 6 a 14 átomos de carbono" es, por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilenilo, bifenililo y similares. De éstos, se prefieren fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares.

El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" está ejemplificado por un grupo heterocíclico no aromático y un grupo heterocíclico aromático.

El grupo heterocíclico no aromático es, por ejemplo, un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 a 7 miembros o un grupo heterocíclico no aromático fundido, que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno como átomo

constituyente del anillo, además de átomos de carbono. El grupo heterocíclico no aromático es, por ejemplo, un grupo donde estos grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos de 5 a 7 miembros y un anillo de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomo(s) de nitrógeno, un anillo benceno o un anillo de 5 miembros que contiene un átomo de azufre están fundidos, y similares.

Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico no aromático incluyen 1-pirrolizinilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, 1-piperazinilo, hexametilenimin-1-ilo, oxazolidin-3-ilo, tiazolidin-3-ilo, imidazolidin-3-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 2,4-dioxoimidazolidin-3-ilo, 2,4-dioxooxazolidin-3-ilo, 2,4-dioxotiazolidin-3-ilo, 1,3-dioxoisoindol-2-ilo, 5-oxooxadiazol-3-ilo, 5-oxotiadiazol-3-ilo y similares.

El grupo heterocíclico aromático es, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o un grupo heterocíclico aromático fundido que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un

átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo, además de átomos de carbono. El grupo heterocíclico aromático fundido es, por ejemplo, un grupo donde estos grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros y un anillo de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomo(s) de nitrógeno, un anillo benceno o un anillo de 5 miembros que contiene un átomo de azufre son fundidos, y similares.

Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico aromático incluyen 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-

ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, tetrazol-4-ilo, tetrazol-5-ilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 2-quinazolilo, 4-quinazolilo, 2-quinoxalilo, 2-benzofurilo, 3-benzofurilo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, 2-benzoxazolilo, 2-benzotiazolilo, benzimidazol-1-ilo, benzimidazol-2-ilo, indol-1-ilo, indol-3-ilo, 1H-indazol-3-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo y similares.

El sustituyente de "grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquenilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalcadienilo opcionalmente sustituido que tiene 4 a 10 átomos de carbono", "grupo arilo opcionalmente sustituido que tiene 6 a 14 átomos de carbono" y "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" antes mencionado es, por ejemplo, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1

a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), un grupo alquenilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo y similares), un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, tienilo, furilo, piridilo, oxazolilo, tiazolilo y similares), un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, tetrahidrofurilo, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolizinilo, piperazinilo y similares), un grupo aralquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono, un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomo(s) de carbono o un grupo acilo que tiene 1 a 15 átomo(s) de carbono (preferentemente que tiene 2 a 8 átomos de carbono) (por ejemplo, grupo alcanoilo y similares), tal como amino, mono- o dialcanoilamino C_{2-10}, alcoxi C_{1-10}-carbonilamino, carbamoilamino, mono- o dialquil C_{1-10}-carbamoilamino, aril C_{6-14}-carbonilamino, cicloalquil C_{3-10}-carbonilamino,

aralquiloxi C_{7-13}-carbonilamino, mono- o di-alquilsulfonilamino C_{1-10}, arilsulfonilamino C_{6-14}, alcoxi C_{1-6}-carbamoilamino y similares, un grupo amidino, un grupo acilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, grupo alcanoilo y similares), un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido por un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomo(s) de carbono, un grupo sulfamoilo opcionalmente mono o disustituido por un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomo(s) de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), un grupo alqueniloxi que tiene 2 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), un grupo cicloalquiloxi que tiene 3 a 7 átomos de carbono, un grupo aralquiloxi que tiene 7 a 13 átomos de carbono, un grupo ariloxi que tiene 6 a 14 átomos de carbono (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi y similares), un grupo tilo, un grupo alquiltio que

tiene 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), un grupo aralquiltio que tiene 7 a 13 átomos de carbono, un grupo ariltio que tiene 6 a 14 átomos de carbono (por ejemplo, feniltio, naftiltio y similares), un grupo sulfo, un grupo ciano, un grupo azida, un grupo nitro, un grupo nitroso, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares) y otros. La cantidad del sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3.

El "grupo acilo" es, por ejemplo, un grupo de la fórmula: $-COR^4$, $-CO-OR^4$, $-SO_2R^4$, $-SOR^4$, $-PO_3R^4R^5$, $-CO-NR^{4a}R^{5a}$, $-CS-NR^{4a}R^{5a}$, donde R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido. R^{4a} y R^{5a} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido y R^{4a} y R^{5a} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo

opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno, y similares.

El "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" para R^4, R^5, R^{4a} y R^{5a} se ejemplifica por medio del "grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 10 átomos de carbono", "grupo alquenilo opcionalmente sustituido que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo alquinilo opcionalmente sustituido que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquenilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalcadienilo opcionalmente sustituido que tiene 4 a 10 átomos de carbono", "grupo arilo opcionalmente sustituido que tiene 6 a 14 átomos de carbono", "grupo aralquilo opcionalmente sustituido que tiene 7 a 13 átomos de carbono", "grupo arilalquenilo opcionalmente sustituido que tiene 8 a 13 átomos de carbono" y similares, los cuales se mencionan como sustituyentes en el anillo A.

El "grupo aralquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono" del "grupo aralquilo opcionalmente sustituido que tiene 7 a 13 átomos de carbono" es, por ejemplo, bencilo, fenetilo, naftilmetilo y similares.

El "grupo arilalquenilo que tiene 8 a 13 átomos de carbono" del "grupo arilalquenilo opcionalmente sustituido que tiene 8 a 13 átomos de carbono" es, por ejemplo, estirilo y similares.

El sustituyente del "grupo aralquilo opcionalmente sustituido que tiene 7 a 13 átomos de carbono" y "grupo arilalquenilo opcionalmente sustituido que tiene 8 a 13 átomos de carbono" se ejemplifica por aquél mencionado como sustituyente en el "grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 10 átomos de carbono", y similares. La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3.

El "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^4, R^5, R^{4a} o R^{5a} está ejemplificado por aquél mencionado como sustituyente en el anillo A.

El "heterociclo que contiene nitrógeno" del "heterociclo opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno" formado por R^{4a} y R^{5a} junto con el átomo de nitrógeno adyacente es, por ejemplo, un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno y además 1 ó 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) de átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo, además de carbono. Los ejemplos preferidos del heterociclo que contiene nitrógeno incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y similares.

El heterociclo que contiene nitrógeno tiene, opcionalmente, 1 ó 2 sustituyente(s) en posición(ones) sustituible(s). Los ejemplos del sustituyente incluyen grupo hidroxi, grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), grupo aralquilo C_{7-13} (por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y

similares) y otros.

Los ejemplos preferidos del "grupo acilo" incluyen formilo, carboxilo, carbamoilo, alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, isobutanoilo, isopentanoilo y similares), alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo y similares), aril C_{6-14}-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo y similares), ariloxi C_{6-14}-carbonilo (por ejemplo, feniloxicarbonilo, naftiloxicarbonilo y similares), aralquiloxi C_{7-13}-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo y similares), mono- o di(alquil C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6}-carbonil)-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, propilcarbamoilo, trifluoroetilcarbamoilo y similares), aril C_{6-14}-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo y similares), cicloalquil C_{3-10}-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo y similares), aralquil C_{7-13}-

carbamoilo (por ejemplo, bencilcarbamoilo y similares), alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo y similares), arilsulfonilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilo y similares), heterociclo que contiene nitrógeno-carbonilo opcionalmente sustituido por hidroxi (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinocarbonilo y similares), alquilsulfinilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfinilo y similares), alcoxi C_{1-6}-carbamoilo (por ejemplo, metoxicarbamoilo), aminocarbamoilo, hidroxicarbamoilo, tiocarbamoilo y similares.

El "grupo amino opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, un grupo amino opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquenilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono y acilo.

El "grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono", "grupo alquenilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquenilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono" y "grupo acilo" están ejemplificados por los mencionados como sustituyente en el anillo A.

Los ejemplos preferidos del grupo amino sustituido incluyen mono- o dialquil C_{1-10}amino (por ejemplo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), mono- o dialquenil C_{2-10} amino (por ejemplo, dialilamino), mono- o dicicloalquil C_{3-10} amino (por ejemplo, ciclohexilamino), mono- o dialcanoil C_{2-10} amino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino, butanoilamino, isobutanoilamino, isopentanoilamino), aril C_{6-14}-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), arilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilamino), carbamoilamino, mono- o dialquil C_{1-10}-carbamoilamino (por ejemplo, metilcarbamoilamino, dimetilcarbamoilamino), alcoxi

C_{1-10}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino), aralquiloxi C_{7-13} -carbonilamino (por ejemplo, benciloxicarbonilamino), cicloalquil C_{3-10}-carbonilamino (por ejemplo, ciclopentilcarbonilamino, ciclohexilcarbonilamino), mono- o dialquil C_{1-10}-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, dimetilsulfonilamino), arilsulfonilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilamino), alcoxi C_{1-6}-carbamoilamino (por ejemplo, metoxicarbamoilamino) y similares.

El "grupo hidroxi opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, un grupo hidroxi opcionalmente sustituido por "grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono", "grupo alquenilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo alquinilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquenilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono" o "grupo aralquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono", cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

56

El "alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono", "grupo alquenilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo alquinilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquenilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono" y "aralquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono" están ejemplificados por aquéllos mencionados anteriormente como R^4 y similares.

Este "grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono", "grupo alquenilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo alquinilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquenilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono" y "grupo aralquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono" pueden tener opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) en posición(ones) sustituible(s). Estos sustituyentes son, por ejemplo, átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y

similares), grupo alcoxi que tiene 1 a 3 átomo(s) de carbono, grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono, grupo alcanoilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono, grupo ciano, grupo carbamoilo, grupo hidroxi, grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono, grupo carboxilo, grupo amino, grupo alcanoilamino que tiene 2 a 5 átomos de carbono y similares.

El grupo hidroxi sustituido es, preferentemente, "grupo alcoxi que tiene 1 a 10 átomos de carbono", "grupo alqueniloxi que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo alquiniloxi que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquiloxi que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalqueniloxi que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo ariloxi que tiene 6 a 14 átomos de carbono", "grupo aralquiloxi que tiene 7 a 13 átomos de carbono" y similares, donde cada uno tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), grupo alcoxi que tiene 1 a 3 átomo(s) de carbono, grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono,

grupo alcanoilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono, grupo ciano, grupo carbamoilo, grupo hidroxi, grupo carboxilo, grupo amino, grupo alcanoilamino que tiene 2 a 5 átomos de carbono y grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono.

El "grupo alcoxi que tiene 1 a 10 átomos de carbono" es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi, t.-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, noniloxi y similares.

El "grupo alqueniloxi que tiene 2 a 10 átomos de carbono" es, por ejemplo, aliloxi, crotiloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi y similares.

El "grupo alquiniloxi que tiene 2 a 10 átomos de carbono" es, por ejemplo, etiniloxi, propiniloxi, pentiniloxi y similares.

El "grupo cicloalquiloxi que tiene 3 a 10 átomos de carbono" es, por ejemplo, ciclobutoxi,

ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares.

El "grupo cicloalqueniloxi que tiene 3 a 10 átomos de carbono" es, por ejemplo, 2-ciclopenteniloxi, 2-ciclohexeniloxi y similares.

El "grupo ariloxi que tiene 6 a 14 átomos de carbono" es, por ejemplo, fenoxi, naftiloxi y similares.

El "grupo aralquiloxi que tiene 7 a 13 átomos de carbono" es, por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, naftilmetiloxi y similares.

El grupo hidroxi sustituido es, más preferentemente, "grupo alcoxi que tiene 1 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquiloxi que tiene 3 a 10 átomos de carbono" o "grupo aralquiloxi que tiene 7 a 13 átomos de carbono", donde cada uno tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), grupo alcoxi que tiene 1 a 3

carbono", "grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquenilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono" y "grupo aralquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono" están ejemplificados por aquéllos mencionados como R^4 y similares.

Este "grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono", "grupo alquenilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo alquinilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquenilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono" y "grupo aralquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono" tiene cada uno, opcionalmente, 1 a 3 sustituyente(s) en posición(ones) sustituible(s). Estos sustituyentes son, por ejemplo, átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), grupo alcoxi que tiene 1 a 3 átomo(s) de carbono, grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono, grupo alcanoilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono, grupo ciano, grupo carbamoilo, grupo hidroxi,

grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono, grupo carboxilo, grupo amino, grupo alcanoilamino que tiene 2 a 5 átomos de carbono y similares.

El grupo tiol sustituido es, preferentemente, "un grupo alquiltio que tiene 1 a 10 átomos de carbono", "grupo alqueniltio que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo alquiniltio que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquiltio que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalqueniltio que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo ariltio que tiene 6 a 14 átomos de carbono ", "grupo aralquiltio que tiene 7 a 13 átomos de carbono" y similares, donde cada uno tiene, opcionalmente, 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), grupo alcoxi que tiene 1 a 3 átomo(s) de carbono, grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono, grupo alcanoilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono, grupo ciano, grupo carbamoilo, grupo hidroxi, grupo carboxilo, grupo amino, grupo alcanoilamino que tiene 2 a 5 átomos de carbono y grupo cicloalquilo que tiene

63

3 a 10 átomos de carbono.

El "grupo alquiltio que tiene 1 a 10 átomos de carbono" es, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec.-butiltio, t.-butiltio, pentiltio, isopentiltio, neopentiltio, hexiltio, heptiltio, noniltio y similares.

El "grupo alqueniltio que tiene 2 a 10 átomos de carbono" es, por ejemplo, aliltio, crotiltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio y similares.

El "grupo alquiniltio que tiene 2 a 10 átomos de carbono" es, por ejemplo, etiniltio, propiniltio, pentiniltio y similares.

El "grupo cicloalquiltio que tiene 3 a 10 átomos de carbono" es, por ejemplo, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio y similares.

El "grupo cicloalqueniltio que tiene 3 a 10 átomos de carbono" es, por ejemplo, 2-ciclopenteniltio,

64

2-ciclohexeniltio y similares.

El "grupo ariltio que tiene 6 a 14 átomos de carbono" es, por ejemplo, feniltio, naftiltio y similares.

El "aralquiltio que tiene 7 a 13 átomos de carbono" es, por ejemplo, benciltio, fenetiltio, naftilmetiltio y similares.

El grupo tiol sustituido es, más preferentemente, un grupo alquiltio que tiene 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por grupo carbamoilo.

Los ejemplos preferidos del "sustituyente" del "anillo aromático de 5 a 10 miembros" para el anillo A son

1) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares);

2) un grupo nitro;

3) un grupo ciano;

4) un grupo alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi);

5) un grupo alquilo C_{1-10} (por ejemplo, metilo, etilo) o un grupo alquenilo C_{2-10} (por ejemplo, etenilo), donde cada uno tiene, opcionalmente, 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno, grupo hidroxi, grupo carboxilo, grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo), grupo carbamoilo, grupo ciano, grupo amino, grupo alcanoilamino que tiene 2 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, acetilamino, isobutanoilamino), grupo alcoxicarbonilamino que tiene 2 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilamino) y grupo alquilsulfonilamino que tiene 1 a 8 átomo(s) de carbono (por ejemplo, metilsulfonilamino);

6) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido [por ejemplo, grupo alcoxi que tiene 1 a 10 átomos de

carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi), un grupo cicloalquiloxi que tiene 3 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentiloxi) o un grupo aralquiloxi que tiene 7 a 13 átomos de carbono (por ejemplo, benciloxi), donde cada uno tiene, opcionalmente, 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno, grupo alcoxi que tiene 1 a 3 átomo(s) de carbono (por ejemplo, metoxi), grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), grupo alcanoilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono (por ejemplo, pivaloilo), grupo ciano, grupo carbamoilo, grupo hidroxi, grupo carboxilo, grupo amino, grupo alcanoilamino que tiene 2 a 5 átomos de carbono (por ejemplo, acetilamino) y grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo); grupo hidroxi];

7) un grupo acilo [por ejemplo, formilo, carboxilo, alquil C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetilo), alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo),

carbamoilo, aminocarbamoilo, hidroxicarbamoilo, mono- o di-alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6}-carbonil (por ejemplo, etoxicarbonil))-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, trifluoroetilcarbamoilo, etoxicarbonilmetilcarbamoilo y similares), cicloalquil C_{3-10}-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo), aralquil C_{7-13}-carbamoilo (por ejemplo, bencilcarbamoilo), heterociclo que contiene nitrógeno-carbonilo opcionalmente sustituido por hidroxi (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinocarbonilo), alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo), alquilsulfinilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfinilo), tiocarbamoilo];

8) un grupo amino opcionalmente sustituido [por ejemplo, amino, mono- o di-alcanoilamino C_{2-10} (por ejemplo, acetilamino, propionilamino, isobutanoilamino, isopentanoilamino), alcoxi C_{1-10}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino), carbamoilamino, mono- o dialquil C_{1-10}-carbamoilamino (por ejemplo,

metilcarbamoilamino, dimetilcarbamoilamino), aril C_{6-14}-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), cicloalquil C_{3-10}-carbonilamino (por ejemplo, ciclopentilcarbonilamino), aralquiloxi C_{7-13}-carbonilamino (por ejemplo, benciloxicarbonilamino), mono- o dialquil C_{1-10} sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, dimetilsulfonilamino), arilsulfonilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilamino), alcoxi C_{1-6}-carbamoilamino (por ejemplo, metoxicarbamoilamino)];

9) un grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo);

10) un grupo tiol opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo alquiltio que tiene 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por grupo carbamoilo (por ejemplo, metiltio)];

11) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido [por ejemplo, grupo heterocíclico aromático (preferentemente furilo, tienilo, oxazolilo,

oxadiazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolilo, triazolilo) o grupo heterocíclico no aromático (preferentemente dioxoisoindol, 5-oxooxadiazol-3-ilo, 5-oxotiadiazol-3-ilo), donde cada uno tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, metilo, trifluorometilo), grupo carboxilo, grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono (preferentemente etoxicarbonilo), grupo ciano, grupo carbamoilo, grupo amino, grupo mono- o dialcanoilamino C_{2-10} (por ejemplo, acetilamino, isopentanoilamino), grupo alcoxi C_{1-10}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino), grupo carbamoilamino, grupo mono- o dialquil C_{1-10}-carbamoilamino (por ejemplo, metilcarbamoilamino, dimetilcarbamoilamino), grupo aril C_{6-14}-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), cicloalquil C_{3-10}-carbonilamino, grupo aralquiloxi C_{7-13}-carbonilamino, grupo mono- o dialquil C_{1-10}-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, dimetilsulfonilamino), grupo arilsulfonilamino C_{6-14} y grupo alcoxi C_{1-6}-carbamoilamino (por ejemplo,

metoxicarbamoilamino)];

12) un grupo amidino;

y similares.

La cantidad de sustituyentes es, preferentemente, de 1 a 3, más preferentemente, 1 ó 2.

El "sustituyente" del "anillo aromático de 5 a 10 miembros" para el anillo A es preferentemente

1) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares);

2) un grupo nitro;

3) un grupo ciano;

4) un grupo alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi);

5) un grupo alquilo C_{1-10} o un grupo alquenilo C_{2-10}, donde cada uno tiene, opcionalmente, 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno, grupo hidroxi, grupo carboxilo, grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono, grupo carbamoilo, grupo ciano, grupo amino, grupo alcanoilamino que tiene 2 a 8 átomos de carbono, grupo alcoxicarbonilamino que tiene 2 a 8 átomos de carbono, grupo alquilsulfonilamino que tiene 1 a 8 átomos de carbono;

6) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, grupo alcoxi que tiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquiloxi que tiene 3 a 10 átomos de carbono o un grupo aralquiloxi que tiene 7 a 13 átomos de carbono, donde cada uno tiene, opcionalmente, 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno, grupo alcoxi que tiene 1 a 3 átomo(s) de carbono, grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono, grupo alcanoilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono, grupo ciano, grupo carbamoilo, grupo hidroxi, grupo carboxilo y grupo cicloalquilo

que tiene 3 a 10 átomos de carbono; grupo hidroxi);

7) un grupo acilo (por ejemplo, carboxilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, carbamoilo, mono- o di(alquil C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6}-carbonil)-carbamoilo, cicloalquil C_{3-10}-carbamoilo, aralquil C_{7-13}-carbamoilo, heterociclo que contiene nitrógeno-carbonilo opcionalmente sustituido por hidroxi, alquil C_{1-6}-carbonilo, tiocarbamoilo, alquilsulfonilo C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6});

8) un grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono- o di-alcanoil C_{2-10}-amino, alcoxi C_{1-10}-carbonilamino, mono- o dialquil C_{1-10}-carbamoilamino, aril C_{6-14}-carbonilamino, cicloalquil C_{3-10}-carbonilamino, aralquiloxi C_{7-13}-carbonilamino, mono- o dialquil C_{1-10} sulfonilamino, aril C_{6-14} sulfonilamino, carbamoilamino); o

9) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido [por ejemplo, grupo heterocíclico aromático

(preferentemente furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolilo, triazolilo) o grupo heterocíclico no aromático (preferentemente dioxoisoindol, 5-oxooxadiazol-3-ilo, 5-oxotiadiazol-3-ilo)], donde cada uno tiene, opcionalmente, 1 ó 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, grupo carboxilo, grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono, grupo ciano, grupo carbamoilo, grupo amino, grupo mono- o dialcanoilamino C_{2-10}, grupo alcoxi C_{1-10}-carbonilamino, grupo carbamoilamino, grupo mono- o dialquil C_{1-10}-carbamoilamino, grupo aril C_{6-14}-carbonilamino, grupo cicloalquil C_{3-10}-carbonilamino, grupo aralquiloxi C_{7-13}-carbonilamino, grupo mono- o dialquil C_{1-10}-sulfonilamino, grupo arilsulfonilamino C_{6-14} y grupo alcoxi C_{1-6}-carbamoilamino.

La cantidad de sustituyentes es, preferentemente, de 1 a 3, más preferentemente, 1 ó 2.

El "sustituyente" del "anillo aromático de 5 a 10

miembros" para el anillo A es, más preferentemente,

1) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares);

2) un grupo nitro;

3) un grupo ciano;

4) un grupo alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi);

5) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido (preferentemente metoxi, carbamoilmetoxi y similares);

6) un grupo acilo (preferentemente carbamoilo, metoxicarbonilo y similares);

7) un grupo amino opcionalmente sustituido (preferentemente acetilamino y similares);

8) un grupo alquilo C_{1-10} (preferentemente etilo) o un

grupo alquenilo C_{2-10} (preferentemente etenilo), cada uno sustituido opcionalmente por un grupo carbamoilo;

9) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido [por ejemplo, grupo heterocíclico aromático (preferentemente furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolilo, triazolilo) o un grupo heterocíclico no aromático (preferentemente dioxoisoindol, 5-oxooxadiazol-3-ilo, 5-oxotiadiazol-3-ilo), donde cada uno tiene, opcionalmente, 1 ó 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, grupo carboxilo, grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono, grupo ciano, grupo carbamoilo, grupo amino, grupo mono- o dialcanoilamino C_{2-10}, grupo alcoxi C_{1-10}-carbonilamino, grupo carbamoilamino, grupo mono- o dialquil C_{1-10}-carbamoilamino, grupo aril C_{6-14}-carbonilamino, grupo cicloalquil C_{3-10}-carbonilamino, grupo aralquiloxi C_{7-13}-carbonilamino, grupo mono- o dialquil C_{1-10}-sulfonilamino, grupo arilsulfonilamino C_{6-14} y grupo alcoxi C_{1-6} -carbamoilamino]. La cantidad

de sustituyentes es, preferentemente, de 1 ó 2.

El anillo A es, preferentemente, un anillo de benceno que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de

1) un grupo ciano;

2) un grupo alquilo C_{1-10} (preferentemente etilo) o un grupo alquenilo C_{2-10} (preferentemente etenilo), donde cada uno tiene, opcionalmente, 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de grupo carbamoilo, grupo carboxilo y grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono (preferentemente metoxicarbonilo);

3) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido [preferentemente grupo alcoxi que tiene 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente metoxi, isopropoxi) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de grupo carbamoilo, grupo carboxilo y grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono (preferentemente, metoxicarbonilo); grupo

hidroxi, un grupo aralquiloxi que tiene 7 a 13 átomos de carbono (preferentemente benciloxi)] [más preferentemente carbamoilmetoxi];

4) un grupo acilo [preferentemente alquil C_{1-6}-carbonilo (preferentemente acetilo), carbamoilo, mono- o dialquil (C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6} -carbonil)-carbamoilo (preferentemente metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, trifluoroetilcarbamoilo, etoxicarbonilmetilcarbamoilo y similares), cicloalquil C_{3-10}-carbamoilo (preferentemente ciclopropilcarbamoilo), aralquil C_{7-13}-carbamoilo (preferentemente bencilcarbamoilo), heterociclo que contiene nitrógeno-carbonilo opcionalmente sustituido por hidroxi (preferentemente pirrolidinilcarbonilo, piperidinocarbonilo), alquilsulfonilo C_{1-6} (preferentemente metilsulfonilo), alquilsulfinilo C_{1-6} (preferentemente metilsulfinilo), carboxilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo (preferentemente metoxicarbonilo), tiocarbamoilo];

5) un grupo amino opcionalmente sustituido (preferentemente carbamoilamino);

6) un grupo tiol opcionalmente sustituido [preferentemente un grupo alquiltio que tiene 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo carbamoilo (preferentemente metiltio)];

7) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido [preferentemente grupo heterocíclico aromático (preferentemente furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolilo, triazolilo) o un grupo heterocíclico no aromático (preferentemente dioxoisoindol, 5-oxooxadiazol-3-ilo, 5-oxotiadiazol-3-ilo), donde cada uno tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (preferentemente metilo, trifluorometilo), grupo carboxilo, grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono (preferentemente etoxicarbonilo),

grupo ciano, grupo carbamoilo, grupo amino, grupo mono- o dialcanoilamino C_{2-10} (por ejemplo, acetilamino, isopentanoilamino), grupo alcoxi C_{1-10}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino), grupo carbamoilamino, grupo mono- o dialquil C_{1-10}-carbamoilamino (por ejemplo, metilcarbamoilamino, dimetilcarbamoilamino), grupo aril C_{6-14}-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), grupo cicloalquil C_{3-10}-carbonilamino, grupo aralquiloxi C_{7-13}-carbonilamino, grupo mono- o dialquil C_{1-10} sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, dimetilsulfonilamino), grupo arilsulfonilamino C_{6-14} y grupo alcoxi C_{1-6}-carbamoilamino (por ejemplo, metoxicarbamoilamino)]; y

8) un grupo amidino.

El anillo A es, más preferentemente, un anillo de benceno que tiene 1 ó 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de

1) un grupo alquilo C_{1-10} (preferentemente etilo) o un grupo alquenilo C_{2-10} (preferentemente etenilo), donde

80 80

cada uno tiene 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de grupo carbamoilo, grupo carboxilo y grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono (preferentemente, metoxicarbonilo);

2) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido [preferentemente grupo alcoxi que tiene 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente metoxi, isopropoxi) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de grupo carbamoilo, grupo carboxilo y grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono (preferentemente metoxicarbonilo), grupo hidroxi; grupo aralquiloxi que tiene 7 a 13 átomo(s) de carbono (preferentemente benciloxi)] [más preferentemente, carbamoilmetoxi];

3) un grupo acilo [preferentemente alquil C_{1-6}-carbonilo (preferentemente acetil), carbamoilo, mono- o dialquil (C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6}-carbonil)-carbamoilo (preferentemente metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo,

dimetilcarbamoilo, trifluoroetilcarbamoilo, etoxicarbonilmetilcarbamoilo y similares), cicloalquil C_{3-10}-carbamoilo (preferentemente ciclopropilcarbamoilo), aralquil C_{7-13} -carbamoilo (preferentemente bencilcarbamoilo), heterociclo que contiene nitrógeno-carbonilo opcionalmente sustituido por hidroxi (preferentemente pirrolidinilcarbonilo, piperidinocarbonilo), alquilsulfonilo C_{1-6} (preferentemente metilsulfonilo), alquilsulfinilo C_{1-6} (preferentemente metilsulfinil), carboxiloilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo (preferentemente metoxicarbonilo), tiocarbamoilo]; y

4) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido [preferentemente grupo heterocíclico aromático (preferentemente furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolilo, triazolilo) o grupo heterocíclico no aromático (preferentemente dioxoisoindol, 5-oxooxadiazol-3-ilo, 5-oxotiadiazol-3-ilo), donde cada uno tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de alquilo C_{1-6} opcionalmente

sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (preferentemente metilo, trifluorometilo), grupo carboxilo, grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono (preferentemente etoxicarbonilo), grupo ciano, grupo carbamoilo, amino, mono- o dialcanoilamino C_{2-10} (por ejemplo, acetilamino, isopentanoilamino), alcoxi C_{1-10}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino), carbamoilamino, mono- o dialquil C_{1-10}-carbamoilamino (por ejemplo, metilcarbamoilamino, dimetilcarbamoilamino), aril C_{6-14}-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), cicloalquil C_{3-10}-carbonilamino, aralquiloxi C_{7-13}-carbonilamino, mono- o dialquilsulfonilamino C_{1-10} (por ejemplo, metilsulfonilamino, dimetilsulfonilamino), arilsulfonilamino C_{6-14} y C_{1-6} alcoxi C_{1-6} - carbamoilamino (por ejemplo, metoxicarbamoilamino)].

Los ejemplos del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" para R^1 y R^2 son aquéllos ejemplificados para R^4 antes mencionado y similares.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico

opcionalmente sustituido" para R^1 y R^2 son aquéllos ejemplificados como el sustituyente en el anillo A.

R^1 es, preferentemente, un hidrocarburo opcionalmente sustituido y, más preferentemente, un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido por un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo y similares). R^1 es, en particular, preferentemente un grupo alquilo que tiene 4 a 10 átomos de carbono o un grupo cicloalquilalquilo que tiene 4 a 10 átomos de carbono (preferentemente ciclopropilmetilo). De éstos, se prefiere un grupo alquilo que tiene 4 ó 5 átomos de carbono (por ejemplo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, t.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo y similares).

R^2 es, preferentemente, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido. Más preferentemente, R^2 es un grupo alquilo que tiene 1 a 10 sustituyente(s) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, t.-butilo, pentilo y

similares), un grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo y similares) o un grupo aralquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo, fenetilo, naftilmetilo y similares), donde cada uno tiene opcionalmente 1 a 3 (preferentemente 1 ó 2) sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro y similares), grupo hidroxi, grupo nitro, grupo amino, grupo alquilo opcionalmente halogenado que tiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo, metilo y similares), grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi y similares), grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, quinolilo, tienilo y similares) y grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo y similares).

X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido).

Los ejemplos del "grupo hidrocarburo

opcionalmente sustituido" para R^3 son aquéllos ejemplificados para R^4 antes mencionado y similares. El "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" es, preferentemente, un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo y similares) y similares.

En la fórmula (I), cuando X es un enlace, R^2 es, preferentemente, un grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo y similares) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro y similares), un grupo hidroxi, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo alquilo opcionalmente halogenado que tiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo, metilo y similares), un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi y similares), un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, quinolilo, tienilo y similares) y un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo y similares).

En la fórmula (I), cuando X es -O-, -S-, -SO-, -SO_2- o -NR^3-, R^2 es, preferentemente, un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, t.-butilo, pentilo y similares) o un grupo aralquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo y similares), donde cada uno tiene opcionalmente 1 a 3 (preferentemente 1 ó 2) sustituyente(s) seleccionado(s) de un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor y similares), un grupo hidroxi, un grupo nitro, un grupo alquilo opcionalmente halogenado que tiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo y similares), un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi y similares), un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, quinolilo, tienilo y similares) y un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 sustituyentes (por ejemplo, ciclopentilo y similares).

X es, preferentemente, un enlace u -O-.

El "grupo hidrocarburo divalente" para L es, por ejemplo,

(1) alquileno C_{1-10} (por ejemplo, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CHCH_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-(CH(CH_3))_2-$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ y similares);

(2) alquenileno C_{2-10} (por ejemplo, $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ y similares); o

(3) alquinileno C_{2-10} (por ejemplo, $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ y similares) y similares.

El "grupo hidrocarburo divalente" es, preferentemente, alquileno C_{1-10}, más preferentemente $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ y similares. En particular, se prefiere $-CH_2-$.

Los ejemplos preferidos del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos.

[Compuesto A]

Un compuesto, donde el anillo A es un anillo de benceno, un anillo de naftaleno o un anillo de tiofeno, donde cada uno tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de

1) un átomo de halógeno;

2) un grupo nitro;

3) un grupo ciano;

4) un grupo alquilendioxi C_{1-3};

5) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido (preferentemente metoxi, carbamoilmetoxi y similares);

6) un grupo acilo (preferentemente carbamoilo,

metoxicarbonilo y similares);

y

7) un grupo amino opcionalmente sustituido (preferentemente acetilamino y similares);

R^1 es un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono (preferentemente grupo alquilo que tiene 4 a 10 átomo(s) de carbono);

R^2 es un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono, donde cada uno tiene, opcionalmente, 1 ó 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno, grupo hidroxi, grupo nitro, grupo alquilo opcionalmente halogenado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, quinolilo y similares) y grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono;

X es un enlace u -O-; y

L es alquileno C_{1-10}.

[Compuesto B]

Un compuesto donde el anillo A es un anillo de benceno que tiene, opcionalmente, 1 ó 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de

1) un grupo ciano;

2) un grupo alquilo C_{1-10} (preferentemente etilo) o un grupo alquenilo C_{2-10} (preferentemente etenilo), cada uno opcionalmente sustituido por un grupo carbamoilo o un grupo carboxilo;

3) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido [preferentemente grupo alcoxi que tiene 1 a 10 átomos de carbono (preferentemente metoxi, isopropoxi) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s)

seleccionado(s) de grupo carbamoilo, un grupo carboxilo y un grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono (preferentemente, metoxicarbonilo), un grupo hidroxi; un grupo aralquiloxi que tiene 7 a 13 átomos de carbono (preferentemente benciloxi)] [más preferentemente carbamoilmetoxi];

4) un grupo acilo [preferentemente alquil C_{1-6}-carbonilo (preferentemente acetil), carbamoilo, mono- o dialquil (C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6}-carbonil)-carbamoilo (preferentemente metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, trifluoroetilcarbamoilo, etoxicarbonilmetilcarbamoilo y similares), cicloalquil C_{3-10}-carbamoilo (preferentemente ciclopropilcarbamoilo), aralquil C_{7-13}-carbamoilo (preferentemente bencilcarbamoilo), heterociclo que contiene nitrógeno-carbonilo opcionalmente sustituido por hidroxi (preferentemente pirrolidinilcarbonilo, piperidinocarbonilo), alquilsulfonilo C_{1-6} (preferentemente metilsulfonilo), alquilsulfinilo C_{1-6}

(preferentemente metilsulfinilo), carboxilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo (preferentemente metoxicarbonilo), tiocarbamoilo];

5) un grupo amino opcionalmente sustituido (preferentemente carbamoilamino);

6) un grupo tiol opcionalmente sustituido [preferentemente un grupo alquiltio que tiene 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo carbamoilo, preferentemente, metiltio];

7) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido [preferentemente grupo heterocíclico aromático (preferentemente furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolilo, triazolilo) o grupo heterocíclico no aromático (preferentemente dioxoisoindol, 5-oxooxadiazol-3-ilo, 5-oxotiadiazol-3-ilo), donde cada uno tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno

(preferentemente, metilo, trifluorometilo, grupo carboxilo, grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono (preferentemente etoxicarbonilo), grupo ciano, grupo carbamoilo, grupo amino, grupo mono- o dialcanoilamino C_{2-10} (por ejemplo, acetilamino, isopentanoilamino), grupo alcoxi C_{1-10}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino), grupo carbamoilamino, grupo mono- o dialquil C_{1-10}-carbamoilamino (por ejemplo, metilcarbamoilamino, dimetilcarbamoilamino), grupo aril C_{6-14}-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), grupo cicloalquil C_{3-10}-carbonilamino, grupo aralquiloxi C_{7-13}-carbonilamino, grupo mono- o dialquilsulfonilamino C_{1-10} (por ejemplo, metilsulfonilamino, dimetilsulfonilamino), grupo arilsulfonilamino C_{6-14} y grupo alcoxi C_{1-6}-carbamoilamino (por ejemplo, metoxicarbamoilamino); y

8) un grupo amidino;

R^1 es un grupo alquilo que tiene 4 a 10 átomos de carbono (preferentemente isobutilo, neopentilo) o un grupo cicloalquilalquilo que tiene 4 a 10 átomos de

carbono (preferentemente ciclopropilmetilo);

R^2 es un grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono (preferentemente fenilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno (preferentemente flúor, cloro) y alquilo C_{1-6} (preferentemente metilo);

X es un enlace; y

L es un alquileno C_{1-10} (preferentemente $-CH_2-$).

[Compuesto C]

Un compuesto donde el anillo A es un anillo de benceno que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de

1) un grupo C_{1-10} alquilo (preferentemente etilo) o un grupo alquenilo C_{2-10} (preferentemente etenilo), cada uno opcionalmente sustituido por un grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono

(preferentemente etoxicarbonilo) o grupo carbamoilo;

2) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido [preferentemente grupo alcoxi que tiene 1 a 10 átomos de carbono (preferentemente metoxi) opcionalmente sustituido por grupo carbamoilo; más preferentemente carbamoilmetoxi];

3) un grupo acilo (preferentemente carbamoilo, tiocarbamoilo, carboxilo);

4) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido [preferentemente grupo heterocíclico aromático (preferentemente furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolilo, triazolilo) o un grupo heterocíclico no aromático (preferentemente 5-oxooxadiazol-3-ilo), donde cada uno tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de grupo alquilo C_{1-6} (preferentemente metilo), grupo carboxilo, grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono (preferentemente etoxicarbonilo), grupo ciano, grupo

carbamoilo, grupo amino, grupo mono- o dialcanoilamino C_{2-10} (por ejemplo, acetilamino, isopentanoilamino), grupo alcoxi C_{1-10}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino), grupo carbamoilamino, grupo mono- o dialquil C_{1-10}-carbamoilamino (por ejemplo, metilcarbamoilamino, dimetilcarbamoilamino), grupo aril C_{6-14}-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), grupo cicloalquil C_{3-10}-carbonilamino, aralquiloxi C_{7-13}-carbonilamino, grupo mono- o dialquilsulfonilamino C_{1-10} (por ejemplo, metilsulfonilamino, dimetilsulfonilamino), grupo arilsulfonilamino C_{6-14} y grupo alcoxi C_{1-6}-carbamoilamino (por ejemplo, metoxicarbamoilamino)];

R^1 es un grupo alquilo que tiene 4 a 10 átomos de carbono (preferentemente isobutilo, neopentilo) o un grupo cicloalquilalquilo que tiene 4 a 10 átomo(s) de carbono (preferentemente ciclopropilmetilo);

R^2 es un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (preferentemente butilo);

97

X es -O-; y

L es alquileno C_{1-10} (preferentemente $-CH_2-$).

Los ejemplos preferidos del compuesto (I) incluyen los compuestos indicados por la siguiente fórmula.

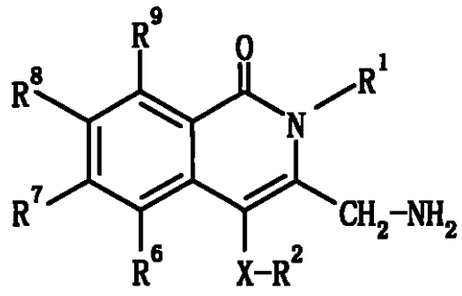


Tabla 1

Nº	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
1	O	neo-Pent	n-Bu	H	EtO-	H	H
2	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	F	H
3	O	neo-Pent	n-Bu	H	F	H	H
4	O	Me	Me	H	Cl	H	H
5	O	Me	Me	H	H	Cl	H
6	O	Me	i-Pr	H	Cl	H	H

98

7	O	Me	n-Bu	H	Cl	H	H
8	O	Me	$PhCH_2$-	H	Cl	H	H
9	O	Me	a)	H	Cl	H	H
10	O	Me	$PhCH_2CH_2$-	H	Cl	H	H
11	O	Me	b)	H	Cl	H	H
12	-	Me	Ph	H	H	Cl	H
13	O	Me	n-Pr	H	Cl	H	H
14	O	Me	c)	H	Cl	H	H
15	O	Me	4-NO_2Ph	H	Cl	H	H
16	-	Me	4-MeOPh	H	Cl	H	H
17	-	Me	3-MeOPh	H	Cl	H	H
18	-	Me	4-HOPh	H	Cl	H	H
19	-	Me	3-HOPh	H	Cl	H	H
20	-	Me	4-FPh	H	Cl	H	H
21	-	Me	4-F_3CPh	H	Cl	H	H
22	-	Me	Ph	H	Cl	Cl	H
23	-	Me	3-NO_2Ph	H	Cl	H	H
24	-	Me	3-NH_2Ph	H	Cl	H	H
25	O	n-Pr	n-Bu	H	Cl	H	H

Tabla 2

N°	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
26	O	i-Bu	n-Bu	H	Cl	Cl	H

27	O	neo-Pent	n-Bu	H	Cl	Cl	H
28	O	$PhCH_2$-	n-Bu	H	Cl	Cl	H
29	O	i-Bu	n-Pent	H	Cl	Cl	H
30	O	i-Pr	n-Bu	H	Cl	Cl	H
31	O	c-Pr	n-Bu	H	Cl	Cl	H
32	O	c-$PrCH_2$-	n-Bu	H	Cl	Cl	H
33	O	i-Pent	n-Bu	H	Cl	Cl	H
34	O	neo-Pent	i-Bu	H	Cl	Cl	H
35	O	d)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
36	O	Me	n-Bu	H	Cl	Cl	H
41	O	e)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
42	O	f)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
43	O	g)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
44	O	h)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
45	O	i)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
46	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	H	H
47	O	j)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
48	O	$MeOCH_2CH_2$-	n-Bu	H	Cl	Cl	H
49	O	neo-Pent	$MeOCH_2CH_2$-	H	H	H	H
50	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	Me	H

Tabla 3

N°	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9

51	O	neo-Pent	n-Bu	H	Me	H	H
52	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	CF_3	H
53	O	neo-Pent	n-Bu	H	CF_3	H	H
54	O	k)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
55	O	l)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
57	O	neo-Pent	n-Bu	H	MeO-	H	H
58	O	neo-Pent	n-Bu	H	$PhCH_2O$-	H	H
59	O	neo-Pent	n-Bu	H	HO-	H	H
60	O	neo-Pent	n-Bu	H	n-PrO-	H	H
61	O	neo-Pent	n-Bu	H	n-BuO-	H	H
62	O	neo-Pent	n-Bu	H	$MeOCH_2CH_2O$--	H	H
63	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	$PhCH_2O$	H
64	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	HO-	H
65	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	MeO-	H
66	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	EtO-	H
67	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	n-	H
68	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	n-	H
69	O	neo-Pent	n-Bu	MeO	MeO-	H	H
70	O	neo-Pent	n-Bu	H	MeO-	MeO-	H
74	O	i-Bu	n-Bu	H	Br	H	H
75	O	i-Bu	n-Bu	H	MeOCO-	H	H

101

Tabla 4

N°	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
76	O	i-Bu	n-Bu	H	HOCO-	H	H
77	O	i-Bu	n-Bu	H	H_2NCO-	H	H
78	O	i-Bu	n-Bu	H	NC-	H	H
79	O	i-Bu	n-Bu	H	$HOCH_2$-	H	H
80	O	i-Bu	n-Bu	H	MeNHCONH-	H	H
81	O	i-Bu	n-Bu	H	MeOCONH-	H	H
82	O	i-Bu	n-Bu	H	NH_2-	H	H
83	O	neo-Pent	n-Bu	H	Br	H	H
84	O	neo-Pent	n-Bu	H	MeOCO-	H	H
85	O	neo-Pent	n-Bu	H	HOCO-	H	H
86	O	neo-Pent	n-Bu	H	H_2NCO-	H	H
87	O	neo-Pent	n-Bu	H	NC-	H	H
88	O	i-Bu	n-Bu	H	AcNH-	H	H
89	O	i-Bu	n-Bu	H	EtCONH-	H	H
90	O	i-Bu	n-Bu	H	m)	H	H
91	O	i-Bu	n-Bu	H	n)	H	H
92	O	i-Bu	n-Bu	H	o)	H	H
93	O	i-Bu	n-Bu	H	MsNH-	H	H
94	O	i-Bu	n-Bu	H	$PhSO_2NH$-	H	H
95	O	neo-Pent	n-Bu	H	p)	H	H

96	O	neo-Pent	n-Bu	H	i-PrO-	H	H
97	O	neo-Pent	n-Bu	H	CF_3CH_2O-	H	H
98	O	neo-Pent	n-Bu	H	q)	H	H
99	O	neo-Pent	n-Bu	H	r)	H	H
100	O	neo-Pent	n-Bu	H	i-BuO-	H	H

Tabla 5

Nº	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
101	O	neo-Pent	n-Bu	H	s)	H	H
102	O	neo-Pent	n-Bu	H	t)	H	H
103	O	neo-Pent	n-Bu	H	u)	H	H
104	O	neo-Pent	n-Bu	H	$EtOCOCH_2O$-	H	H
105	O	neo-Pent	n-Bu	H	v)	H	H
106	-	i-Bu	Ph	H	Br	H	H
107	-	i-Bu	Ph	H	MeOCO-	H	H
108	-	i-Bu	Ph	H	HOCO-	H	H
109	-	i-Bu	Ph	H	H_2NCO-	H	H
110	-	i-Bu	Ph	H	CbzNH-	H	H
111	-	i-Bu	Ph	H	NH_2-	H	H
112	-	i-Bu	Ph	H	AcNH-	H	H
113	-	Et	Ph	H	Cl	H	H
114	-	n-Pr	Ph	H	Cl	H	H
115	-	n-Bu	Ph	H	Cl	H	H

116	-	Me	Ph	H	Br	H	H
117	-	n-Pent	Ph	H	Cl	H	H
118	-	i-Bu	Ph	H	Cl	H	H
119	-	c-HexCH_2-	Ph	H	Cl	H	H
120	-	i-Bu	4-FPh	H	Cl	Cl	H
121	-	i-Bu	Ph	H	Cl	Cl	H
122	-	neo-Pent	Ph	H	Cl	H	H
123	-	i-Bu	Ph	H	H	H	H
124	-	i-Bu	4-ClPh	H	H	H	H
125	-	i-Bu	4-MePh	H	H	H	H

Tabla 6

N°	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
126	-	i-Bu	Ph	H	F	H	H
127	-	i-Bu	Ph	H	MeO-	H	H
128	-	i-Bu	Ph	H	EtO-	H	H
129	-	i-Bu	Ph	H	n-PrO-	H	H
130	-	i-Bu	Ph	H	MeO-	MeO-	H
131	-	i-Bu	4-FPh	H	MeOCO-	H	H
132	-	i-Bu	4-FPh	H	HOCO-	H	H
133	-	i-Bu	4-FPh	H	H_2NCO-	H	H
134	-	i-Bu	4-FPh	H	AcNH-	H	H
135	-	i-Bu	4-FPh	H	EtO-	H	H

104

136	-	i-Bu	4-FPh	H	p)	H	H
137	-	i-Bu	2-FPh	H	MeOCO-	H	H
138	-	i-Bu	2-FPh	H	HOCO-	H	H
139	-	i-Bu	2-FPh	H	H_2NCO-	H	H
140	-	i-Bu	2-FPh	H	AcNH-	H	H
141	-	i-Bu	2-FPh	H	p)	H	H
142	-	i-Bu	3-FPh	H	MeOCO-	H	H
143	-	i-Bu	3-FPh	H	HOCO-	H	H
144	-	i-Bu	3-FPh	H	H_2NCO-	H	H
145	-	i-Bu	3-FPh	H	AcNH-	H	H
146	-	i-Bu	3-FPh	H	EtO-	H	H
147	-	i-Bu	Ph	H	MeNHCONH-	H	H
148	-	i-Bu	Ph	H	Me_2NCONH-	H	H
149	-	i-Bu	Ph	H	H_2NCONH-	H	H
150	O	i-Bu	$CF_3CH_2CH_2CH_2$-	H	p)	H	H

Tabla 7

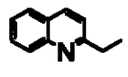
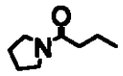
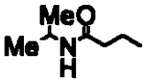
N°	X	R^1	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9
151	O	c-$PrCH_2$-	n-Bu	H	H_2NCO-	H	H
152	O	c-$PrCH_2$-	n-Bu	H	p)	H	H
153	O	c-$PrCH_2$-	n-Bu	H	w)	H	H
154	O	i-Bu	n-Bu	H	p)	H	H
155	O	i-Bu	n-Bu	H	w)	H	H

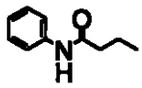
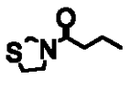
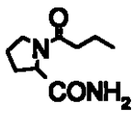
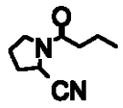
105

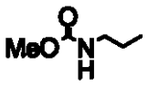
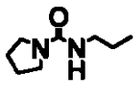
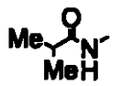
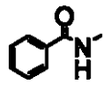
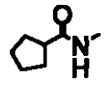
156	-	i-Bu	Ph	H	NC-	H	H
157	-	i-Bu	Ph	H	MeNHCO-	H	H
158	-	i-Bu	Ph	H	p)	H	H
159	-	i-Bu	Ph	H	w)	H	H
160	O	neo-Pent	n-Bu	H	w)	H	H
161	O	c-PrCH_2-	n-Bu	H	x)	H	H
162	O	i-Bu	n-Bu	H	x)	H	H
163	-	i-Bu	Ph	H	x)	H	H
164	O	i-Bu	n-Bu	H	i)	H	H
165	-	i-Bu	Ph	H	i)	H	H
166	O	i-Bu	n-Bu	H	z)	H	H
167	-	i-Bu	Ph	H	z)	H	H
168	O	i-Bu	n-Bu	H	aa)	H	H
169	-	i-Bu	Ph	H	aa)	H	H
170	O	i-Bu	n-Bu	H	ab)	H	H
171	-	i-Bu	Ph	H	ab)	H	H
172	-	i-Bu	4-MePh	H	p)	H	H
173	-	i-Bu	4-ClPh	H	p)	H	H
174	-	i-Bu	4-MePh	H	z)	H	H
175	-	i-Bu	4-ClPh	H	z)	H	H
176	-	i-Bu	4-MePh	H	ac)	H	H

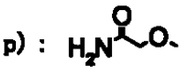
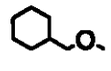
Los símbolos en las tablas significan lo

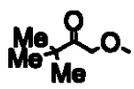
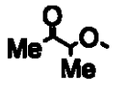
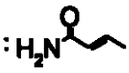
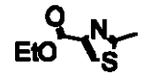
siguiente:

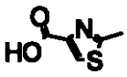
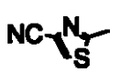
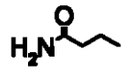
a) :  b) :  c) :  d) :  e) : 

f) :  g) :  h) :  i) :  j) : 

k) :  l) :  m) :  n) :  o) : 

p) :  q) :  r) :  s) :  t) : 

u) :  v) :  w) :  x) :  y) : 

z) :  aa) :  ab) :  ac) : 

Me: metilo,

Et: etilo,

CF_3: trifluorometilo,

neo-Pent: neopentilo,

n-Bu: n-butilo,

i-Bu: isobutilo,

i-Pr: isopropilo,

Ph: fenilo,

n-Pr: n-propilo,

4-NO_2Ph: 4-nitrofenilo,

4-MeOPh: 4-metoxifenilo,

4-MePh: 4-metilfenilo,

4-HOPh: 4-hidroxifenilo,

3-MeOPh: 3-metoxifenilo,

3-HOPh: 3-hidroxifenilo,

4-FPh: 4-fluorofenilo,

4-CF_3Ph: 4-trifluorometilfenilo,

3-NO_2Ph: 3-nitrofenilo,

3-NH_2Ph: 3-aminofenilo,

n-Pent: n-pentilo,

i-Pent: isopentilo,

c-Pr: ciclopropilo,

c-Hex: ciclohexilo,

4-ClPh: 4-clorofenilo,

2-FPh: 2-fluorofenilo,

3-FPh: 3-fluorofenilo,

Cbz: benciloxicarbonilo,

Ac: acetilo,

Ms: metansulfonilo.

Los ejemplos más preferidos del compuesto (I) incluyen:

2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carbonitrilo;

ácido 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxílico;

2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;

2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo;

(E)-3-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-2-propenamida;

(E)-3-[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-2-propenamida;

3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida;

2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]oxi]acetamida; y similares.

Como sal del compuesto de la fórmula (I) (de aquí en más, en la presente se abreviará como compuesto (I)), se prefiere una sal de tolerancia farmacológica. Los ejemplos de esta sal incluyen una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica, una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico, una sal con un aminoácido básico o ácido y similares.

Los ejemplos preferidos de sal con una base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sal de aluminio; sal de amonio y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con una base

110

orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina o similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con un ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con un ácido orgánico incluyen una sal con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico o similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con un aminoácido básico incluyen una sal con arginina, lisina, ornitina o similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con un aminoácido ácido incluyen una sal con ácido aspártico, ácido glutámico o similares.

Entre las sales antes mencionadas, se prefieren la sal de sodio, la sal de potasio, el clorhidrato y similares.

Una prodroga del compuesto (I) es un compuesto que se convierte en el compuesto (I) debido a la reacción de una enzima, ácido gástrico y similares en las condiciones fisiológicas en el organismo. Es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por oxidación enzimática, reducción, hidrólisis y similares, y un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por hidrólisis y similares por ácido gástrico y similares. Una prodroga del compuesto (I) está ejemplificada por un compuesto donde un grupo amino del compuesto (I) se acila, alquila, fosforila (por ejemplo, un compuesto donde el grupo amino del compuesto (I) se eicosanoíla, alanila, pentilaminocarbonila, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-

112

il)metoxicarbonila, tetrahidrofuranila, pirrolidilmetila, pivaloiloximetila, ter-butila y similares); un compuesto donde un grupo hidroxi de compuesto (I) se acila, alquila, fosforina, borata (por ejemplo, un compuesto donde un grupo hidroxi del compuesto (I) se acetila, palmitoíla, propanoíla, pivaloíla, succinila, fumarina, alanila, dimetilaminometilcarbonila y similares); un compuesto donde un grupo carboxilo de compuesto (I) se esterifica o amida (por ejemplo, un compuesto donde el grupo carboxilo del compuesto (I) se etilesterifica, fenilesterifica, carboximetilesterifica, dimetilaminometilesterifica, pivaloiloximetilesterifica, etoxicarboniloxietilesterifica, ftalidilesterifica, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterifica, ciclohexiloxicarbonietilesterifica, metilamida y similares) y otros. Estos compuestos pueden producirse a partir del compuesto (I) mediante un método conocido *per se*.

Una prodroga del compuesto (I) puede ser un

113

compuesto que se convierte en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas tal como se describe en Development of pharmaceutical products, vol. 7, Molecule Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990).

El compuesto (I) puede rotularse con un isótopo (por ejemplo, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I y similares) y similares.

El compuesto (I) puede ser un anhídrido o un hidrato.

El compuesto (I), una sal del mismo y una prodroga del mismo (a continuación, a veces mencionado en la presente simplemente como el compuesto de la presente invención) presentan baja toxicidad y pueden usarse como agente para la profilaxis o el tratamiento de varias enfermedades que serán mencionadas más adelante para los mamíferos (por ejemplo, seres humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, vacas, caballos, cerdos, simios y otros), mezclándolos con un portador farmacológicamente aceptable y similares para

obtener una composición farmacéutica.

Aquí se usan varios portadores orgánicos o inorgánicos en forma convencional como materiales para preparaciones farmacéuticas como un portador farmacológicamente aceptable, los cuales se adicionan como excipientes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes para preparaciones sólidas; y solventes, auxiliares para disolución, agentes de suspensión, agentes de isotonicidad, buffers, agentes sedantes y similares para preparaciones líquidas. Cuando es necesario, pueden usarse aditivos para preparaciones farmacéuticas tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, endulzantes y similares.

Los ejemplos preferidos del excipiente incluyen lactosa, sucrosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón pregelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa sódica, goma arábiga, dextrina, pululano, anhídrido silícico liviano, silicato de aluminio sintético, aluminato metasilicato de magnesio

y similares.

Los ejemplos preferidos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares.

Los ejemplos preferidos del aglutinante incluyen almidón pregelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábiga, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa cristalina, sucrosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

Los ejemplos preferidos del desintegrante incluyen lactosa, sucrosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, anhídrido silícico liviano, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y similares.

Los ejemplos preferidos del solvente incluyen

agua para inyectables, solución fisiológica salina, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de semillas de algodón y similares.

Los ejemplos preferidos de los agentes auxiliares de disolución incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, tris aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio, acetato de sodio y similares.

Los ejemplos preferidos del agente de suspensión incluyen surfactantes como estearíltrietanolamina, laurilsulfato de sodio, laurilaminopropionato, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, glicérido monoesteárico y similares; polímeros hidrofílicos como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y

similares; polisorbatos, aceite de castor hidrogenado en polioxietileno y similares.

Los ejemplos preferidos del agente isotónico incluyen cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol, glucosa y similares.

Los ejemplos preferidos del buffer incluyen buffer de fosfato, buffer de acetato, buffer de carbonato, buffer de citrato y similares.

Los ejemplos preferidos del agente sedante incluyen alcohol bencílico y similares.

Los ejemplos preferidos del conservante incluyen ésteres de ácido p-oxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares.

Los ejemplos preferidos del antioxidante incluyen sulfito, ascorbato y similares.

118

Los ejemplos preferidos del colorante incluyen pigmentos de alquitrán hidrosolubles para alimentos (por ejemplo, colorantes para alimentos como colorante rojo para alimentos N° 2 y 3, colorante amarillo para alimentos N° 4 y 5, colorante azul para alimentos N° 1 y 2 y similares, pigmentos laca no hidrosolubles (por ejemplo, sal de aluminio del pigmento de alquitrán hidrosoluble para alimentos antes mencionado y similares), pigmentos naturales (por ejemplo, beta caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo, etc.) y otros.

Los ejemplos preferidos del endulzante incluyen sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo, estevia y similares.

La forma farmacéutica de la composición recién mencionada puede ser, por ejemplo, agentes orales como comprimidos (inclusive comprimidos sublinguales y comprimidos de desintegración oral), cápsulas (inclusive cápsulas blandas y microcápsulas), gránulos, polvos, comprimidos masticables, jarabes, emulsiones,

suspensiones y similares; o agentes parenterales como inyecciones (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones endovenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, infusiones por goteo y similares), agentes externos (por ejemplo, preparaciones transdérmicas, ungüentos y similares), supositorios (por ejemplo, supositorios rectales, supositorios vaginales y similares), pellets, preparaciones nasales, preparaciones pulmonares (inhalaciones), preparaciones oftálmicas y similares. Pueden administrarse en forma segura por vía oral o vía parenteral. Estos agentes pueden ser preparaciones de liberación controlada como preparación de liberación rápida y preparaciones de liberación sostenida (por ejemplo, microcápsulas de liberación sostenida).

La composición farmacéutica puede producirse de acuerdo con el método usado en forma convencional en el campo de la preparación farmacéutica, tal como el método descripto en la Farmacopea Japonesa y similares. Los métodos de producción específicos de la

preparación farmacéutica se describen detalladamente a continuación.

Como el contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica varía según la forma farmacéutica, la dosis del compuesto de la presente invención y similares, es, por ejemplo, de aproximadamente el 0,1-100 % en peso.

Por ejemplo, un agente oral se produce agregando al ingrediente activo un excipiente (por ejemplo, lactosa, sucrosa, almidón, D-manitol y similares), un desintegrante (por ejemplo, carboximetilcelulosa cálcica y similares), un aglutinante (por ejemplo, almidón pregelatinizado, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares), un lubricante (por ejemplo, talco, estearato de magnesio, polietilenglicol 6000 y similares) y otros, dándole forma a la mezcla por compresión y, cuando sea necesario, recubriéndola usando una base de recubrimiento para enmascarar el sabor, una propiedad

entérica o una liberación sostenida de acuerdo con el método conocido *per se*.

Los ejemplos de la base de recubrimiento incluyen una base de recubrimiento de azúcar, una base de recubrimiento de película hidrosoluble, una base de recubrimiento de película entérica, una base de recubrimiento de película de liberación sostenida y similares.

Como base de recubrimiento de azúcar, puede usarse sucrosa, junto con una o dos especies seleccionadas de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera de carnauba y similares.

Como base de recubrimiento de película hidrosoluble se usan, por ejemplo, polímeros de celulosa como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y similares; polímeros sintéticos como polivinilacetaldietilaminoacetato,

copolímero E de aminoalquilmetacrilato [Eudragit E, marca registrada, Rohm Pharma], polivinilpirrolidona y similares; polisacáridos como pululano y similares; y otros más.

Como base de recubrimiento de película entérica se usan, por ejemplo, polímeros de celulosa como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, celulosa ftálica acética y similares; polímeros de ácido acrílico como copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L, marca registrada, Rohm Pharma], copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D55, marca registrada, Rohm Pharma], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S, marca registrada, Rohm Pharma] y similares; sustancias naturales como goma laca y similares; y otros más.

Como base de recubrimiento de película de liberación sostenida se usan, por ejemplo, polímeros de celulosa como etilcelulosa y similares; polímeros de ácido acrílico como copolímero de

123

aminoalquilmetacrilato RS [Eudragit RS, marca registrada, Rohm Pharma], suspensión de copolímero de acrilato de etilo metacrilato de metilo [Eudragit NE, marca registrada, Rohm Pharma] y similares, y otros más.

Pueden mezclarse dos o más tipos de las bases de recubrimiento antes mencionadas en una relación apropiada para usar. Además, durante el recubrimiento se puede utilizar un agente de protección liviano como óxido de titanio, trióxido o dióxido de hierro y similares.

Se obtiene una inyección disolviendo, suspendiendo o emulsionando un ingrediente activo en un solvente acuoso (por ejemplo, agua destilada, suero fisiológico salino, solución de Ringer y similares) o un solvente oleoso (por ejemplo, aceite vegetal como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semillas de algodón, aceite de maíz y similares, propilenglicol y similares) y otros, junto con un dispersante (por ejemplo, polisorbato 80, aceite de castor hidrogenado

en polioxietileno 60 y similares), polietilenglicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio y similares), conservantes (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, clorobutanol, fenol y similares), agentes isotónicos (por ejemplo, cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol, glucosa y similares) y otros. En esta etapa, pueden usarse según demanda los agentes auxiliares de disolución (por ejemplo, salicilato de sodio, acetato de sodio y similares), los estabilizantes (por ejemplo, albúmina de suero humano y similares), agentes sedantes (por ejemplo, alcohol bencílico y similares) y otros.

El compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico de la presente invención presentan baja toxicidad, causan menor cantidad de efectos colaterales y pueden utilizarse como agentes para la profilaxis o el tratamiento o la diagnosis de varias enfermedades que serán mencionadas luego para los mamíferos (por ejemplo, seres humanos, vacas, caballos, perros, gatos, simios, ratones, ratas, especialmente los seres humanos).

125

El compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico de la presente invención tienen una actividad inhibidora superior de la peptidasa y pueden suprimir la degradación de una sustancia fisiológicamente activa causada por la peptidasa, como hormonas peptídicas, citocinas, neurotransmisores y similares.

Los ejemplos de las hormonas peptídicas incluyen péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), péptido similar al glucagón-2 (GLP-2), GIP, hormona de liberación de la hormona de crecimiento (GHRH) y similares.

Los ejemplos de las citocinas incluyen quimiocina como RANTES y similares.

Los ejemplos de los neurotransmisores incluyen el neuropéptido Y y similares.

Los ejemplos de la peptidasa incluyen EC 3.4.11.1 (leucil aminopeptidasa), EC 3.4.11.2 (alanina

aminopeptidasa de membrana), EC 3.4.11.3 (cistinil aminopeptidasa), EC 3.4.11.4 (tripéptido aminopeptidasa), EC 3.4.11.5 (prolil aminopeptidasa), EC 3.4.11.6 (aminopeptidasa B), EC 3.4.11.7 (glutamil aminopeptidasa), EC 3.4.11.9 (Xaa-Pro aminopeptidasa), EC 3.4.11.10 (leucil aminopeptidasa bacteriana), EC 3.4.11.13 (clostridial aminopeptidasa), EC 3.4.11.14 (citosol alanil aminopeptidasa), EC 3.4.11.15 (lisil aminopeptidasa), EC 3.4.11.16 (Xaa-Trp aminopeptidasa), EC 3.4.11.17 (triptofanil aminopeptidasa), EC 3.4.11.18 (metionil aminopeptidasa), EC 3.4.11.19 (aminopeptidasa D-estereoespecífica), EC 3.4.11.20 (aminopeptidasa Ei), EC 3.4.11.21 (aspartil aminopeptidasa), EC 3.4.11.22 (aminopeptidasa I), EC 3.4.13.3 (Xaa-His dipeptidasa), EC 3.4.13.4 (Xaa-Arg dipeptidasa), EC 3.4.13.5 (Xaa-metil-His dipeptidasa), EC 3.4.13.7 (Glu-Glu dipeptidasa), EC 3.4.13.9 (Xaa-Pro dipeptidasa), EC 3.4.13.12 (Met-Xaa dipeptidasa), EC 3.4.13.17 (dipeptidasa no estereoespecífica), EC 3.4.13.18 (citosol dipeptidasa no específica), EC 3.4.13.19 (dipeptidasa de membrana), EC 3.4.13.20 (Beta-Ala-His dipeptidasa), EC 3.4.14.1 (dipeptidil-

127

peptidasa I), EC 3.4.14.2 (dipeptidil-peptidasa II), EC 3.4.14.4 (dipeptidil-peptidasa III), EC 3.4.14.5 (dipeptidil-peptidasa IV), EC 3.4.14.6 (dipeptidil-dipeptidasa), EC 3.4.14.9 (tripeptidil-peptidasa I), EC 3.4.14.10 (tripeptidil-peptidasa II) y EC 3.4.14.11 (Xaa-Pro dipeptidil-peptidasa), tal como se clasifican según la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (International Union of Biochemistry and Molecular Biology - IUBMB), y similares.

De entre éstas, se prefieren la EC 3.4.14.1, la EC 3.4.14.2, la EC 3.4.14.4, la EC 3.4.14.5, la EC 3.4.14.6, la EC 3.4.14.9, la EC 3.4.14.10 y la EC 3.4.14.11. Se prefiere en especial la EC 3.4.14.5.

El compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico de la presente invención son útiles como agente profiláctico y terapéutico de la diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional y similares); agente profiláctico y terapéutico de la hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, lipemia de

bajo HDL, lipemia postprandial y similares); agente profiláctico y terapéutico de la arteriosclerosis; agente profiláctico y terapéutico de tolerancia alterada a la glucosa [TAG]; un secretagogo de insulina; y un agente para suprimir el progreso de la disminución en la tolerancia a la glucosa en la diabetes.

En cuanto a criterios diagnósticos de la diabetes, la Sociedad de Diabetes Japonesa informó acerca de nuevos criterios diagnósticos en el año 1999.

De acuerdo con este informe, la diabetes es un estado que presenta cualquier nivel de glucosa basal en sangre (concentración de glucosa en plasma venoso) de no menos de 126 mg/dl, un nivel a las 2 horas tras sobrecarga oral de 75 g de glucosa (75 g OGTT) (concentración de glucosa en plasma venoso) de no menos de 200 mg/dl, un nivel de glucosa no basal en sangre (concentración de glucosa en plasma venoso) de no menos de 200 mg/dl. Un estado que no entra dentro de las diabetes antes mencionadas, o "un estado que

presenta un nivel de glucosa basal en sangre (concentración de glucosa en plasma venoso) de menos de 110 mg/dl o un nivel a las 2 horas tras sobrecarga oral de 75 g de glucosa (75 g OGTT) (concentración de glucosa en plasma venoso) de menos de 140 mg/dl" (tipo normal) se llama "tipo indeterminado".

Además, la Academia Norteamericana de Diabetes ADA (American Diabetes Academy) informó sobre nuevos criterios diagnósticos de diabetes en 1997 y la OMS, en 1998.

Según estos informes, la diabetes es un estado que presenta un nivel de glucosa basal en sangre (concentración de glucosa en plasma venoso) de no menos de 126 mg/dl y un nivel a las 2 horas tras sobrecarga oral de 75 g de glucosa (concentración de glucosa en plasma venoso) de no menos de 200 mg/dl.

De acuerdo con los informes recién mencionados, la tolerancia alterada a la glucosa es un estado que presenta un nivel de glucosa basal en sangre

(concentración de glucosa en plasma venoso) de menos de 126 mg/dl y un nivel a las 2 horas tras sobrecarga oral de 75 g de glucosa (concentración de glucosa en plasma venoso) de no menos de 140 mg/dl y menos de 200 mg/dl. Según este informe de la ADA, un estado que muestra un nivel de glucosa basal en sangre (concentración de glucosa en plasma venoso) de no menos de 110 mg/dl y menos de 126 mg/dl es denominado IFG (Impaired Fasting Glucose, 'glucosa basal alterada'). De acuerdo con el informe de la OMS, entre la IFG (glucosa basal alterada), un estado que presente un nivel a las 2 horas tras sobrecarga oral de 75 g de glucosa (concentración de glucosa en plasma venoso) de menos de 140 mg/dl es denominado IFG (Impaired Fasting Glicemia, 'glucemia basal alterada').

El compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico de la presente invención pueden usarse, por lo tanto, como agente profiláctico y terapéutico de diabetes, tipo indeterminado, tolerancia alterada a la glucosa, la IFG (glucosa basal alterada) y la IFG (glucemia basal alterada), tal como se determinó de

acuerdo con los nuevos criterios diagnósticos mencionados con anterioridad. Además, el compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico de la presente invención pueden prevenir el progreso del tipo indeterminado, la tolerancia alterada a la glucosa, la IFG (glucosa basal alterada) o la IFG (glucemia basal alterada) en diabetes.

El compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico de la presente invención también puede usarse como agente profiláctico y terapéutico, por ejemplo, de complicaciones diabéticas [por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, catarata, macroangiopatía, osteopenia, coma hiperosmolar diabético, enfermedades infecciosas (infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infecciones del tejido blando dérmico, infección del miembro inferior y similares), gangrena diabética, xerostomía, hipoacusia, trastorno cerebrovascular, trastorno circulatorio sanguíneo periférico y similares], obesidad, osteoporosis, caquexia (por ejemplo, caquexia cancerosa, caquexia

tuberculosa, caquexia diabética, caquexia por trastorno sanguíneo, caquexia por enfermedad endocrina, caquexia por enfermedad infecciosa o caquexia debida al síndrome de inmunodeficiencia adquirida), hígado graso, hipertensión, síndrome ovárico poliquístico, enfermedad renal (por ejemplo, nefropatía diabética, nefritis glomerular, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, trastorno renal de etapa final y similares), distrofia muscular, infarto del miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, hiperinsulinemia, trastorno sensitivo inducido por la hiperinsulinemia, tumor (por ejemplo, leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel y similares), síndrome de intestino irritable, diarrea aguda o crónica, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoidea crónica, espondilitis deformante, artritis deformante, dolor lumbar, gota, inflamación posoperatoria o inflamación traumática, remisión de la inflamación, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis

(inclusive esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, pancreatitis, enfermedad del intestino inflamado, colitis ulcerosa, lesión de la mucosa gástrica (inclusive lesión de la mucosa gástrica causada por la aspirina) y similares), síndrome de obesidad visceral y otros.

El compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico de la presente invención también se pueden usar para reducir la grasa visceral, suprimir la acumulación de grasa visceral, mejorar el metabolismo de la glucosa, mejorar el metabolismo de los lípidos, suprimir la producción de LDL oxidado, mejorar el metabolismo de las lipoproteínas, mejorar el metabolismo de las arterias coronarias, profilaxis y tratamiento de complicaciones cardiovasculares, profilaxis y tratamiento de complicaciones de la disfunción cardíaca, reducir el remanente sanguíneo, profilaxis y tratamiento de la anovulación, profilaxis y tratamiento de la hipertricosis, profilaxis y tratamiento de la hiperandrogenemia, mejorar la función pancreática (células β), la regeneración de la

células pancreáticas (β), la promoción de la regeneración de las células pancreáticas (β), y similares.

El compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico de la presente invención también pueden usarse para la profilaxis secundaria y la supresión de la progresión de las diversas enfermedades antes mencionadas (por ejemplo, evento cardiovascular como infarto del miocardio, y similares).

El compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico de la presente invención es un secretagogo de insulina dependiente de la glucosa que promueve selectivamente la secreción de insulina en pacientes hiperglucémicos (por ejemplo, pacientes que presentan un nivel de glucosa basal en sangre de no menos de 126 mg/dl o un nivel a las 2 horas tras sobrecarga oral de 75 g de glucosa (75 g OGTT) de no menos de 140 mg/dl y similares). En consecuencia, el compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico de la presente invención son útiles como

un agente profiláctico o terapéutico de diabetes seguro con un bajo riesgo de complicaciones vasculares, inducción de hipoglucemia, etc. causadas por la insulina.

Como la dosis del compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico de la presente invención varía según el sujeto al que se deben administrar, la vía de administración, la enfermedad diana, el estado de salud y similares, el compuesto de la presente invención como ingrediente activo se administra generalmente en una dosis única de aproximadamente 0,01-100 mg/kg de peso corporal, preferentemente 0,05-30 mg/kg de peso corporal, más preferentemente 0,1-10 mg/kg de peso corporal, en el caso de, por ejemplo, una administración oral en pacientes adultos diabéticos. Esta dosis se prefiere administrar de 1 a 3 veces por día.

El compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con agentes terapéuticos como un agente terapéutico de diabetes, un agente terapéutico

de complicaciones diabéticas, un agente de antihiperlipemia, un agente antihipertensivo, un agente antiobesidad, un diurético, un agente quimioterápico, un agente inmunoterapéutico, un agente antitrombótico, un agente terapéutico de osteoporosis, un agente antidemencia, un agente para mejorar la disfunción eréctil, un agente terapéutico de incontinencia o polaquiuria y similares (de aquí en más, mencionado como droga combinada). En este caso, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y una droga combinada no está limitado. Se puede administrar en forma simultánea al objeto de administración o de una forma escalonada. Además, el compuesto de la presente invención y una droga combinada pueden administrarse como dos tipos de preparaciones que contienen cada una un ingrediente activo, o pueden administrarse como preparación única que contiene ambos ingredientes activos.

La dosis de la droga combinada puede determinarse como apropiada sobre la base de las dosis empleadas clínicamente. La proporción de compuesto de la

presente invención y la droga combinada puede determinarse apropiadamente según el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad diana, el estado, la combinación, etc. Cuando el sujeto de administración es, por ejemplo, un ser humano, se usa una droga combinada en una cantidad de 0,01-100 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

Los ejemplos del agente terapéutico de diabetes incluyen preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraídas del páncreas de las vacas, los cerdos; preparaciones de insulina humana sintetizada por técnicas de ingeniería genética utilizando *Escherichia coli* o levadura; insulina de cinc; insulina protamina-cinc; fragmentos o derivados de la insulina (por ejemplo, INS-1 y similares) y otros), sensibilizadores de la insulina (por ejemplo, clorhidrato de pioglitazona, (maleato de) rosiglitazona, GI-262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-011, FK-614, NN-622, AZ-242, BMS-298585, EML-16336, los compuestos descriptos en la WO99/58510

(por ejemplo, ácido (E)-4-[4-(5-metil-2-fenil-4-oxazolilmetoxi)benciloxiimino]-4-fenilbutírico) y similares), agonistas de PPARγ, antagonistas de PPARγ, agonistas duales de PPARγ/α, inhibidores de la α-glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato y similares), biguanidas (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina y similares), secretagogos de insulina [sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol y similares), repaglinida, senaglinida, nateglinida, mitiglinida o sal de calcio hidratada de los mismos], agonistas del receptor de GLP-1 [por ejemplo, GLP-1, NN-2211, AC-2993 (exendina-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH_2 y similares], agonistas de amirina (por ejemplo, pramlintide y similares), inhibidores de la fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, ácido vanádico y similares), inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (por ejemplo, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, LAF-237 y similares), agonistas de β3 (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-

226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 y similares), inhibidores de la gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de la glucogenfosforilasa, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, antagonistas del glucagón, agonistas del receptor de la somatostatina, y similares), inhibidores del SGLT (cotransportador de sodio y glucosa) (por ejemplo, T-1095 y similares) y otros.

Los ejemplos del agente terapéutico de complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de la aldosa reductasa (por ejemplo, Tolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Zopolrestat, Minalrestat, Fidarestat, SNK-860, CT-112 y similares), factores neurotróficos y drogas de los mismos que los aumentan (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, promotores de la producción secreción de la neutrotrofina descriptos en la WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol y similares) y otros), estimulantes de la neuranagénesis (por ejemplo, Y-128 y similares), inhibidores de PKC (por ejemplo, LY-333531 y similares), inhibidores de AGE (por ejemplo,

ALT946, pimagedina, piratoxantina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226 y similares), depuradores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico y similares), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapride, mexiletina y similares), y otros.

Los ejemplos del agente de antihiperlipemia incluyen compuestos de estatina que son inhibidores de la síntesis del colesterol (por ejemplo, cerivastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina y sales de los mismos (por ejemplo, sal sódica) y similares), inhibidores de la escualeno sintasa (por ejemplo, compuestos descriptos en la WO97/10224, como ácido N-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzooxazepin-3-il]acetil]-piperidin-4-acético y similares) o compuestos de fibratos que tienen una acción reductora de los triglicéridos (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato y similares), inhibidores de ACAT (por ejemplo, Avasimibe, Eflucimibe y similares), resinas de intercambio aniónico (por ejemplo,

141

colestiramina y similares), probucol, drogas de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol y similares), icosapentato de etilo, esteroles vegetales (por ejemplo, soisterol, γ-orizanol y similares) y otros.

Los ejemplos del agente antihipertensivo incluyen inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (por ejemplo, captoprilo, enalaprilo, delaprilo y similares) o los antagonistas de la angiotensina II (por ejemplo, candesartan cilexetilo, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan y similares), antagonistas del calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina y similares), abridores del canal de potasio (por ejemplo, levcromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121 y similares), clonidina y similares.

Los ejemplos del agente antiobesidad incluyen agentes antiobesidad centrales (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina,

142 142

amfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex y similares), inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo, orlistato y similares), agonistas de β3 (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 y similares), anorexiantes peptídicos (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrópico ciliar) y similares), agonistas de la colecistoquinina (por ejemplo, lintitript, FPL-15849 y similares) y otros.

Los ejemplos del diurético derivado de xantina (por ejemplo, salicilato de sodio y teobromo, salicilato de calcio y teobromo y similares), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida y similares), agentes de antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno y similares), inhibidores de la enzima deshidratante de carbonato (por ejemplo, acetazolamida y similares), agentes de

clorobencensulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida y similares), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.

Los ejemplos del agente quimioterápico incluyen agentes de alquilación (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida y similares), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo y similares), antibióticos anticancerígenos (por ejemplo, mitomicina, adriamicina y similares), agentes anticancerígenos derivados de las plantas (por ejemplo, vincristina, vindesina, taxol y similares), cisplatino, carboplatino, etopóxido y similares. De éstos, se prefieren furtulona y neofurtulona, que son derivados del 5-fluorouracilo y otros.

Los ejemplos del agente inmunoterapéutico incluyen microorganismos o componentes bacterianos (por ejemplo, derivado de dipéptido de muramilo, picibanilo y similares), polisacáridos que tienen una actividad que potencia la inmunidad (por ejemplo,

lentinan, sizofiran, krestin y similares), citocinas obtenidas por técnicas de ingeniería genética (por ejemplo, interferona, interleucina (IL) y similares), factores de estimulación de colonias (por ejemplo, factor estimulante de granulocitos, eritropoyetina y similares) y similares, dándole preferencia a IL-1, IL-2, IL-12 y similares.

Los ejemplos del agente antitrombótico incluyen heparina (por ejemplo, heparina sódica, heparina cálcica, dalteparina sódica y similares), warfarina (por ejemplo, warfarina potásica y similares), drogas antitrombínicas (por ejemplo, aragatroban y similares), agentes trombolíticos (por ejemplo, urocinasa, tisocinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa y similares), inhibidores de la agregación plaquetaria (por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost de sodio, clorhidrato de sarpogrelato y similares) y otros.

Los ejemplos del agente terapéutico de osteoporosis incluyen alfacalcidol, calcitriol,

elcaltonina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato disódico, alendronato hidrato de sodio, incadronato disódico y similares.

Los ejemplos del agente antidemencia incluyen tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina y similares.

Los ejemplos del agente para mejorar la disfunción eréctil incluyen apomorfina, citrato de sildenafil y similares.

Los ejemplos del agente terapéutico de incontinencia o polaquiuria incluyen clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina y similares.

Por otra parte, pueden usarse en combinación con el compuesto de la presente invención las drogas que tienen una acción que mejora la caquexia establecidas en modelos animales y situaciones clínicas, como los inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo,

146 1146

indometacina y similares) [Cancer Research, vol. 49, 5935-5939, 1989], derivados de la progesterona (por ejemplo, Megesterol acetato) [Journal of Clinical Oncology, vol. 12, 213-225, 1994], glucoesteroides (por ejemplo, dexametasona y similares), agentes de metoclopramida, agentes de tetrahidrocannabinol (*ibid.*), agentes que mejoran el metabolismo de las grasas (por ejemplo, ácido eicosapentaenoico y similares) [British Journal of Cancer, vol. 68, 314-318, 1993], hormonas del crecimiento, IGF-1, o anticuerpos de un factor inducido por la caquexia como TNF-α, LIF, IL-6, oncostatina M y similares.

La droga combinada es, preferentemente, una preparación de insulina, un sensibilizador de insulina, un inhibidor de la α-glucosidasa, una biguanida, un secretagogo de la insulina (preferentemente una sulfonilurea) o similares.

Dos o más de las drogas combinadas antes mencionadas pueden emplearse en combinación en una relación apropiada. Las combinaciones preferidas en el

caso de usar dos o más drogas combinadas son, por ejemplo, tal como se indica a continuación.

1) un secretagogo de insulina (preferentemente una sulfonilurea) y un inhibidor de la α-glucosidasa;

2) un secretagogo de insulina (preferentemente una sulfonilurea) y una biguanida;

3) un secretagogo de insulina (preferentemente una sulfonilurea), una biguanida y un inhibidor de la α-glucosidasa;

4) un sensibilizador de insulina y un inhibidor de la α-glucosidasa;

5) un sensibilizador de insulina y una biguanida;

6) un sensibilizador de insulina, una biguanida y un inhibidor de la α-glucosidasa.

Cuando el compuesto de la presente invención o el

agente farmacéutico de la presente invención se usan en combinación con una droga combinada, la cantidad de la misma puede reducirse dentro de un rango seguro, teniendo en cuenta el efecto adverso de estos agentes. En particular, la dosis de un sensibilizador de insulina, un secretagogo de insulina (preferentemente una sulfonilurea) y una biguanida puede reducirse en comparación con la dosis normal. En consecuencia, puede prevenirse en forma segura un efecto adverso que puede ser causado por estos agentes. Además, puede reducirse la dosis del agente terapéutico de complicaciones diabéticas, el agente de antihiperlipemia y el agente antihipertensivo, por medio de la cual se puede prevenir efectivamente un efecto adverso.

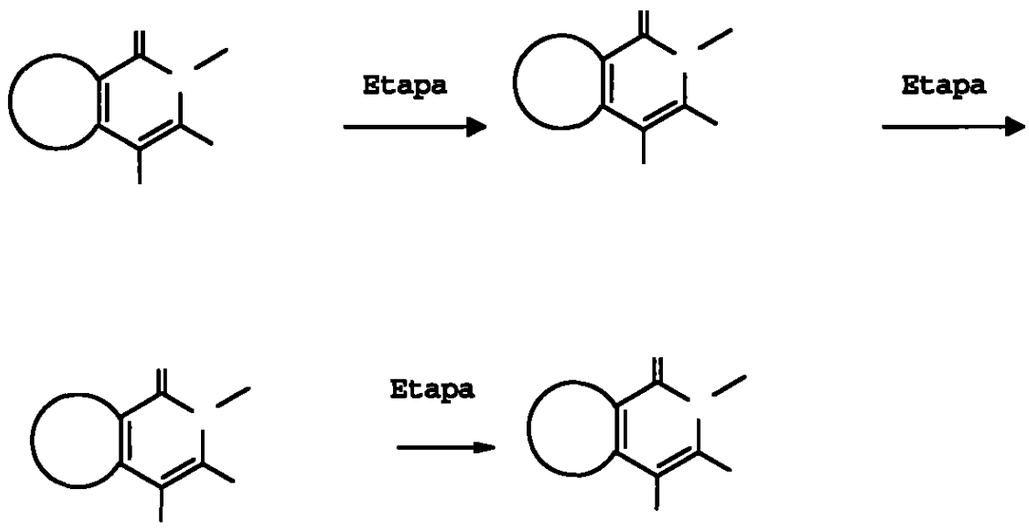
De aquí en más, se expondrán en la presente los métodos de producción del compuesto de la presente invención.

El compuesto de la presente invención puede producirse de acuerdo con un método conocido *per se*,

como un método a ser descripto en detalle a continuación, o un método análogo.

Por ejemplo, el compuesto (I-a) de la fórmula (I), donde L es alquileno, puede producirse de acuerdo con el siguiente método A o un método análogo.

[Método A]



donde La es un enlace o alquileno, L^1 es un grupo de

partida, y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

El alquileno para La está ejemplificado por L antes citado. Cuando L es alquileno, L es igual a $La(CH_2)$.

El grupo de partida para L^1 puede ser, por ejemplo, átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo y similares), alquilsulfoniloxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi C_{6-10} opcionalmente sustituido, hidroxi y similares.

Los ejemplos del sustituyente en el "arilsulfoniloxi C_{6-10} opcionalmente sustituido" incluyen átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo y similares), alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado o alcoxi C_{1-6} y similares. La cantidad de sustituyente(s) es, por ejemplo, 1 a 3. Los ejemplos específicos del "arilsulfoniloxi C_{6-10} opcionalmente

sustituido" incluyen bencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, 1-naftalensulfoniloxi, 2-naftalensulfoniloxi y similares.

El "grupo de partida" es, preferentemente, átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo y similares), metansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

(Etapa 1)

Esta reacción se lleva a cabo haciendo la reducción directamente con un agente de reducción (por ejemplo, borano, hidruro alumínico de litio y similares) en un solvente que no afecte adversamente la reacción, o convirtiendo un grupo carboxilo en su derivado reactivo (por ejemplo, haluro ácido, anhídrido de ácido mixto, éster activo, éster y similares) y reduciendo con un agente de reducción (por ejemplo, borhidruro de sodio, borhidruro de sodio-litio, hidruro alumínico de litio, hidruro de

diisobutilaluminio y similares).

La cantidad de agente de reducción a usar es, preferentemente, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 equivalentes molares por compuesto (II).

El solvente que no afecta adversamente la reacción varía según el agente de reducción. Los ejemplos de éstos incluyen hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; éteres como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, éter dietílico y similares; agua; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol y similares; y otros. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción va, en general, de aproximadamente -50°C a aproximadamente 150° C, de preferencia de aproximadamente -10° C a

aproximadamente 100° C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas.

El compuesto (III) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

(Etapa 2)

Cuando L^1 es un átomo de halógeno, esta reacción se lleva a cabo usando un agente de halogenación en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

Los ejemplos del agente de halogenación incluyen cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo y similares.

La cantidad del agente de halogenación a utilizar

es, preferentemente, de 1 a aproximadamente 20 equivalentes molares por compuesto (III).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares, y otros. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada. También es posible usar un exceso de agente de halogenación como un solvente.

La temperatura de reacción va, en general, de aproximadamente de -20° C a aproximadamente 150° C, de preferencia, aproximadamente de 0° C a aproximadamente 100° C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 horas.

Cuando L^1 es un alquilsulfoniloxi C_{1-6}

opcionalmente halogenado o un arilsulfoniloxi C_{6-10} opcionalmente sustituido, esta reacción se lleva a cabo usando un agente de sulfonilación en presencia de una base en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

Los ejemplos del agente de sulfonilación incluyen cloruro de mesilo, cloruro de tosilo, cloruro de bencensulfonilo y similares.

Los ejemplos de la base incluyen aminas como trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina y similares; sales de metales alcalinos como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; y otros.

La cantidad del agente de sulfonilación y la base a utilizar es preferentemente de 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares por compuesto (III).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen hidrocarburos

aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; acetato de etilo y similares. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -20° C a aproximadamente 150° C, de preferencia, aproximadamente de 0° C a aproximadamente 100°C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 horas.

El compuesto (IV) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

157 167

(Etapa 3)

Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (IV) y un agente de aminación en un solvente que no afecte adversamente la reacción y, de ser necesario, sometiendo el compuesto obtenido a la desprotección de un grupo amino.

Los ejemplos del agente de aminación incluyen amoníaco, hexametilentetramina, ftalimida de potasio, dicarboxilimida de di-t-butilo y similares.

La cantidad del agente de aminación a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares por compuesto (IV).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; alcoholes como metanol,

etanol, isopropanol y similares; cetonas como acetona, 2-butanona y similares; amidas como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido y similares; y otros. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es de aproximadamente 0° C a aproximadamente 200° C, de preferencia de aproximadamente 20° C a aproximadamente 120° C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas.

El grupo amino se desprotege de acuerdo con un método conocido *per se*.

El compuesto (I-a) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización,

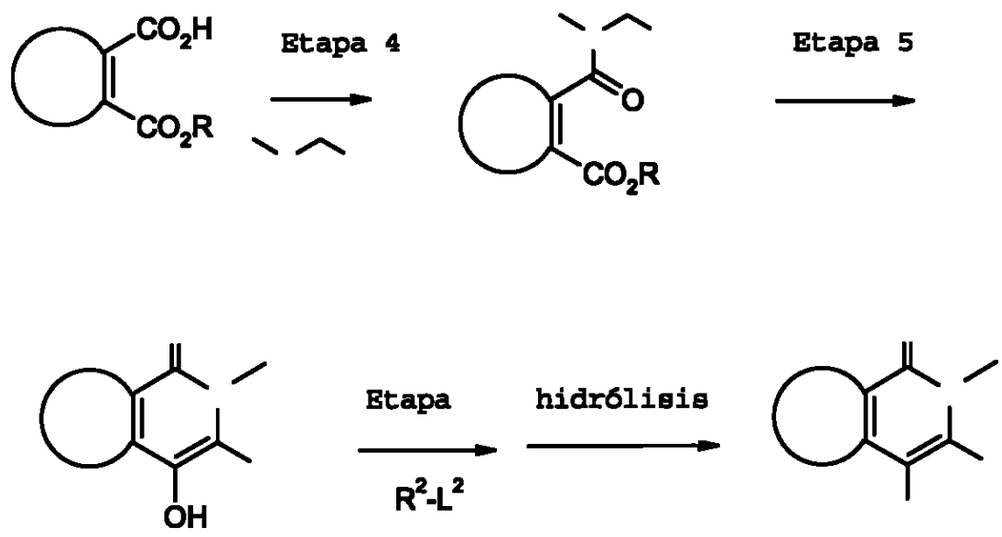
transferencia de fases, cromatografía y similares.

El compuesto (II) usado como un compuesto de material de partida en el método A puede producirse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, los métodos detallados a continuación o métodos análogos.

El compuesto (II-a) que es un compuesto de la fórmula (II), donde La es un enlace y X es -O-, puede producirse de acuerdo con el método descripto en, por ejemplo, Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 7, 1057 (1970), el siguiente método B, o métodos análogos.

[Método B]

160



donde R es un grupo alquilo C_{1-6}, R^{10} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, L^2 es un grupo de partida y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

Los ejemplos del grupo alquilo C_{1-6} para R incluyen metilo, etilo y similares.

El "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" para R^{10} está ejemplificado por aquél mencionado anteriormente como R^3.

El grupo de partida para L^2 está ejemplificado por aquél mencionado anteriormente como L^1. El grupo de partida para L^2 puede ser un grupo hidroxi.

(Etapa 4)

Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo, por ejemplo, con un método que comprende la condensación directa del compuesto (V) y el derivado de glicina (X), utilizando un agente de condensación (por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida y similares), o un método que comprende la reacción apropiada de un derivado reactivo del compuesto (V) y el derivado de glicina y similares. Los ejemplos del derivado reactivo incluyen anhídrido ácido, haluro ácido (por ejemplo, cloruro ácido, bromuro ácido), imidazolida, o anhídrido de ácido mixto (por ejemplo, anhídrido con carbonato de metilo, carbonato de etilo o carbonato de isobutilo y similares) y otros.

Cuando se usa, por ejemplo, haluro ácido como

derivado reactivo del compuesto (V), la reacción se lleva a cabo en presencia de una base en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen aminas como trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina y similares; sales de metales alcalinos como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; y otros.

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; acetato de etilo, agua y similares. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La cantidad del derivado de glicina (X) a utilizar es de 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente de 1 a 3 equivalentes molares, por

compuesto (V).

La temperatura de reacción es de aproximadamente -30° C a aproximadamente 100° C.

El tiempo de reacción es, en general, de 0,5 a 20 horas.

Cuando se usa un anhídrido de ácido mixto como derivado reactivo del compuesto (V), se hacen reaccionar el compuesto (V) y éster de clorocarbonato (por ejemplo, clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de isobutilo y similares) en presencia de una base y luego se hacen reaccionar con el derivado de glicina (X).

Los ejemplos de la base incluyen aminas como trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina y similares; sales de metales alcalinos como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; y otros.

La cantidad del derivado de glicina (X) a utilizar es, en general, de 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente de 0,3 a 3 equivalentes molares, por compuesto (V).

La temperatura de reacción va, en general, de aproximadamente -30°C a aproximadamente 100°C.

El tiempo de reacción es, en general, de 0,5 a 20 horas.

El compuesto (VI) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

El compuesto (V) y el derivado de glicina (X) usados como un compuesto de material de partida en la etapa 4 pueden producirse de acuerdo con un método conocido *per se*.

(Etapa 5)

Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional en presencia de una base en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen hidruros de metal como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares; alcóxidos de metal alcalino como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares; sales de metales alcalinos como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; aminas como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undeca-7-eno y similares.

La cantidad de la base a utilizar es, de preferencia, aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 2 equivalentes molares por compuesto (VI).

Los ejemplos del solvente que no afecta

adversamente la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; agua; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol y similares; cetonas como acetona, 2-butanona y similares; amidas como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido y similares; y otros. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es de aproximadamente -10°C a aproximadamente 150°C, de preferencia, de aproximadamente 0°C a aproximadamente 110°C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas.

El compuesto (VII) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración,

concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

(Etapa 6)

Cuando L^2 es un grupo hidroxi, esta reacción se lleva a cabo por un método conocido *per se*, como un método descripto en Synthesis, página 1 (1981), o un método análogo.

La reacción se lleva a cabo, en general, en presencia de un compuesto de fósforo orgánico y electrófilo en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

Los ejemplos del compuesto de fósforo orgánico incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina y similares.

Los ejemplos del electrófilo incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarbonildipiperazina y similares.

La cantidad de compuesto de fósforo orgánico y electrófilo a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares por compuesto (VII).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen éteres como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares; amidas como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido y similares; y otros. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es de aproximadamente -50°C a aproximadamente 150°C, de preferencia, de aproximadamente -10°C a aproximadamente 100°C.

El tiempo de reacción es, en general, de

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas.

Cuando L^2 es un átomo de halógeno, un alquilsulfoniloxi C_{1-6} opcionalmente halogenado o un arilsulfoniloxi C_{6-10} opcionalmente sustituido, esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional en presencia de una base en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen sales de metales alcalinos como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; aminas como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undeca-7-eno y similares; hidruros de metal como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos de metal alcalino como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares; y otros.

La cantidad de la base a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5

equivalentes molares por compuesto (VII).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; cetonas como acetona, 2-butanona y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; amidas como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido y similares; y otros. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -50°C a aproximadamente 150°C, de preferencia, de aproximadamente -10°C a aproximadamente 100°C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas.

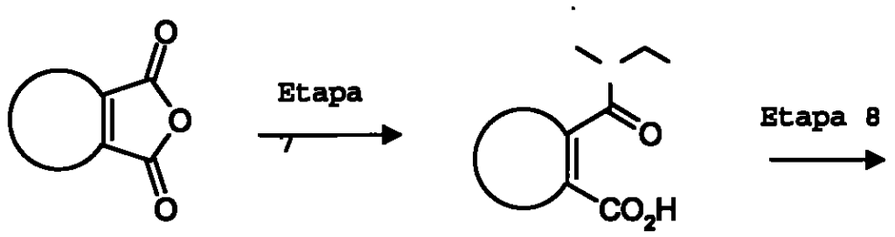
171

El compuesto obtenido a partir de la etapa 6 antes mencionada se hidroliza, donde sea necesario, mediante un método conocido *per se* para obtener el compuesto (II-a).

El compuesto (II-a) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

El compuesto (VI) a utilizar en el método B antes mencionado también puede producirse de acuerdo con el siguiente método C.

[Método C]



donde los símbolos son como se definieron con anterioridad.

(Etapa 7)

Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; acetato de etilo

y similares. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La cantidad del derivado de glicina (X) a utilizar es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 equivalentes molares, preferentemente de 1 a 3 equivalentes molares por compuesto (VIII).

La temperatura de reacción va, en general, de -30°C a 100°C.

El tiempo de reacción es, en general, de 0,5 a 20 horas.

El compuesto (IX) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

El compuesto (VIII) usado como compuesto de

material de partida en la etapa 7 puede producirse de acuerdo con un método conocido *per se*.

(Etapa 8)

Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional en presencia de una base y un haluro de alquilo C_{1-6} en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen sales de metales alcalinos como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; aminas como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undeca-7-eno y similares.

La cantidad de la base a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares por compuesto (IX).

Los ejemplos del haluro de alquilo C_{1-6} incluyen

yodometano, yodoetano y similares.

La cantidad del haluro de alquilo C_{1-6} a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares por compuesto (IX).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; cetonas como acetona, 2-butanona y similares; amidas como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido y similares; y otros. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

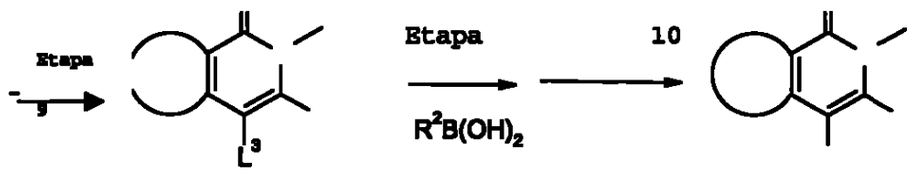
La temperatura de reacción va, en general, de aproximadamente -10°C a aproximadamente 150°C, preferentemente de 0°C a 110°C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas.

El compuesto (VI) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

El compuesto (II-b) que un compuesto de la fórmula (II), donde La es un enlace y X es un enlace, puede producirse mediante un método descripto en, por ejemplo, la JP-A-7-76573, la JP-A-2000-72751 o la JP-A-2000-72675, el siguiente método D o métodos análogos.

[Método D]



donde L^3 es un grupo de partida, y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

El grupo de partida para L^3 está ejemplificado por el mencionado anteriormente como L^1.

(Etapa 9)

Cuando, por ejemplo, L^3 es un alquilsulfoniloxi C_{1-6} opcionalmente halogenado o un arilsulfoniloxi C_{6-10} opcionalmente sustituido, esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional en presencia de una base y un agente de sulfonilación en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen hidruros de metal como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares; alcóxidos de metal alcalino como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares; sales de metales alcalinos como hidróxido

de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; aminas como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undeca-7-eno y similares.

La cantidad de la base a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares por compuesto (VII).

Los ejemplos del agente de sulfonilación incluyen N-feniltrifluorometansulfonimida, ácido trifluorometansulfónico anhidro y similares.

La cantidad del agente de sulfonilación a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares por compuesto (VII).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico

y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; y otros. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción va, en general, de aproximadamente -50°C a aproximadamente 150°C, de preferencia de aproximadamente -10°C a aproximadamente 20°C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas.

El compuesto (XI) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

(Etapa 10)

Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional en presencia de una base y un catalizador metálico en un solvente que no afecte adversamente la reacción en una atmósfera de gas inerte.

Los ejemplos de la base incluyen hidruros de metal como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares; alcóxidos de metal alcalino como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares; sales de metales alcalinos como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; aminas como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undeca-7-eno y similares. De éstos, se prefieren las sales de metales alcalinos como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares.

La cantidad de la base a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares por compuesto (XI).

181

Los ejemplos del catalizador metálico incluyen un complejo de paladio como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y similares.

La cantidad de uso del catalizador metálico es, de preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 equivalentes molares por compuesto (XI).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; agua; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol y similares; cetonas como acetona, 2-butanona y similares; amidas como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido y similares; y otros. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

Los ejemplos del gas inerte incluyen argón, nitrógeno y similares.

La temperatura de reacción va, en general, de aproximadamente -10°C a aproximadamente 150°C, de preferencia de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

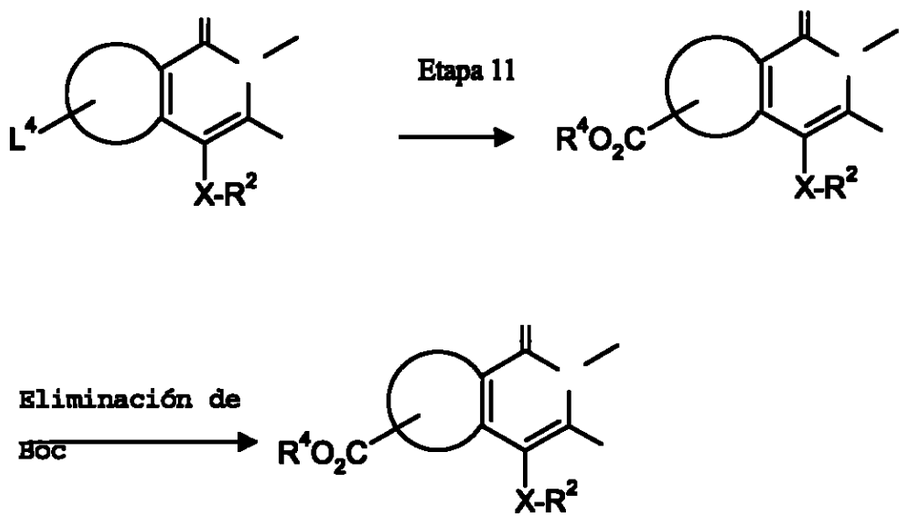
El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas.

El compuesto obtenido de la etapa 10 se hidroliza de acuerdo con un método conocido *per se* para obtener el compuesto (II-b).

El compuesto (II-b) puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

El compuesto (I-aa), donde el anillo A tiene un grupo de la fórmula: $-CO-OR^4$ (R^4 es tal como se definió con anterioridad) como sustituyente también puede producirse mediante el siguiente método E.

[Método E]



donde L^4 es un grupo de partida, Boc es un grupo t-butoxicarbonilo y los otros símbolos son como se

definieron con anterioridad.

El grupo de partida para L^4 está ejemplificado con el que se mencionó anteriormente como L^1.

(Etapa 11)

Esta reacción se lleva a cabo en presencia de monóxido de carbono, un catalizador metálico, un reactivo de la reacción y un alcohol en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

El catalizador metálico es, por ejemplo, un catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio y similares).

La cantidad del catalizador metálico a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 equivalente molar por compuesto (XII).

El reactivo de la reacción es, por ejemplo, un

compuesto de fósforo orgánico (por ejemplo, 1,3-bis(difenilfosfino)propano y similares), una base (por ejemplo, aminas como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina etc., y similares), y otros.

La cantidad del reactivo de la reacción a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares por compuesto (XII).

Como alcohol, se usan generalmente una cantidad en exceso de etanol o metanol.

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; amidas como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido y similares; y otros. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una

relación apropiada.

La temperatura de reacción va, en general, de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C, de preferencia de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas.

Del compuesto (XII-a) obtenido en la etapa 11, se elimina el grupo Boc mediante un método conocido *per se* para obtener el compuesto (I-aa).

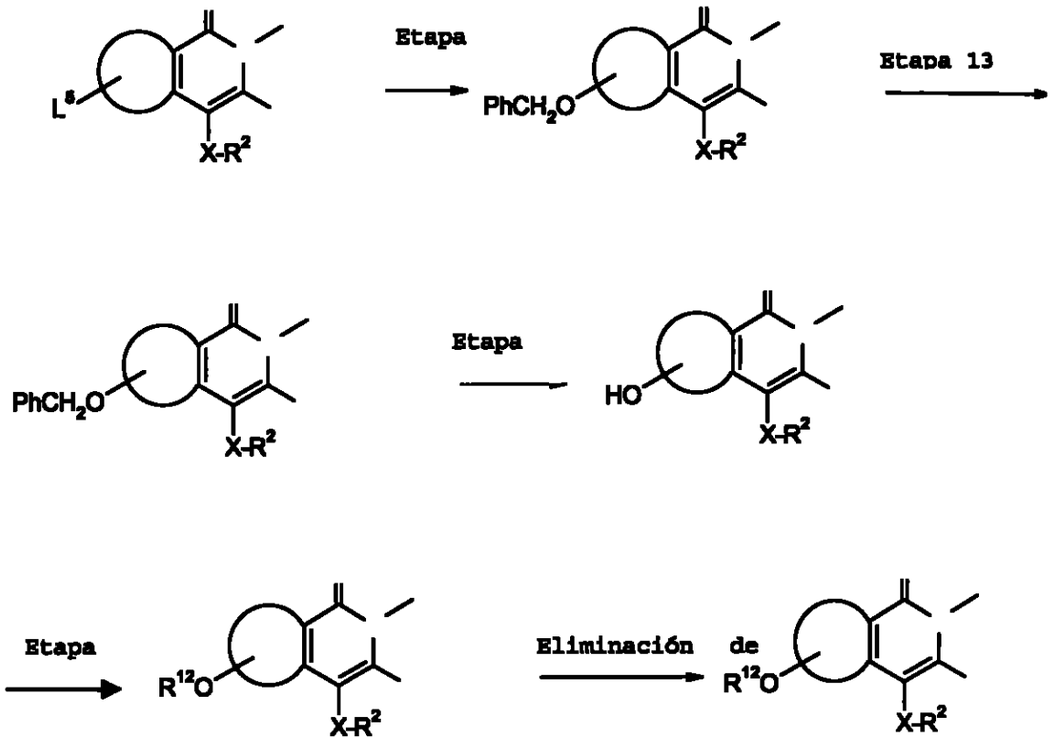
El compuesto (I-aa) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

El compuesto (XII) usado como compuesto de

material de partida en el método E puede producirse de acuerdo, por ejemplo, con el método A antes mencionado o un método análogo.

El compuesto (I-ab), donde el anillo A tiene un grupo hidroxi opcionalmente sustituido como sustituyente, también puede producirse mediante el siguiente método F.

[Método F]



donde L^5 y L^6 son un grupo de partida, R^{12} es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

El grupo de partida para L^5 y L^6 están ejemplificados por los mencionados anteriormente como L^1.

Los ejemplos del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" para R^{12} incluyen cada uno un "grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono", un "grupo alquenilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono", un "grupo alquinilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono", un "grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono", un "grupo cicloalquenilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono", un "grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono" y un "aralquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono" opcionalmente sustituidos mencionados en el "grupo hidroxi opcionalmente sustituido" como el sustituyente en el anillo A.

(Etapa 12)

Esta reacción se lleva a cabo usando alcohol bencílico en presencia de una base en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen sales de metales alcalinos como hidróxido de potasio, hidróxido de

sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; aminas como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undeca-7-eno y similares; hidruros de metal como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos de metal alcalino como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares; y otros.

La cantidad de la base a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares por compuesto (XIII).

La cantidad de alcohol bencílico a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares por compuesto (XIII).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo,

diclorometano y similares; amidas como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido y similares; y otros. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción va, en general, de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C, de preferencia de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas.

El compuesto (XIII-a) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

(Etapa 13)

Esta reacción se lleva a cabo introduciendo un grupo Boc de acuerdo con un método conocido *per se* luego de la reacción de la misma manera que en las etapas anteriores 1 a 3.

El compuesto (XII-b) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

(Etapa 14)

Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con una hidrogenación conocida *per se* en una atmósfera de hidrógeno o en presencia de una fuente de hidrógeno como ácido fórmico y similares y un catalizador metálico en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

Los ejemplos del catalizador metálico incluyen un catalizador de metal de transición como paladio-carbono, negro de paladio, óxido de platino, níquel de Raney, catalizador de Wilkinson, etc., y similares.

La cantidad del catalizador metálico a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 equivalentes molares por compuesto (XII-b).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen ácidos orgánicos inferiores como ácido acético y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; amidas como N,N-dimetilformamida y similares; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol y similares; y otros. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción va, en general, de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C, de preferencia, de aproximadamente 0°C a aproximadamente

100°C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas.

El compuesto (XII-c) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

(Etapa 15)

Esta etapa se lleva a cabo produciendo una reacción de la misma manera que en la etapa anterior 8.

El compuesto (XII-d) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización,

transferencia de fases, cromatografía y similares.

El compuesto (I-ab) puede producirse eliminando un grupo Boc del compuesto (XII-d) de acuerdo con un método conocido *per se*.

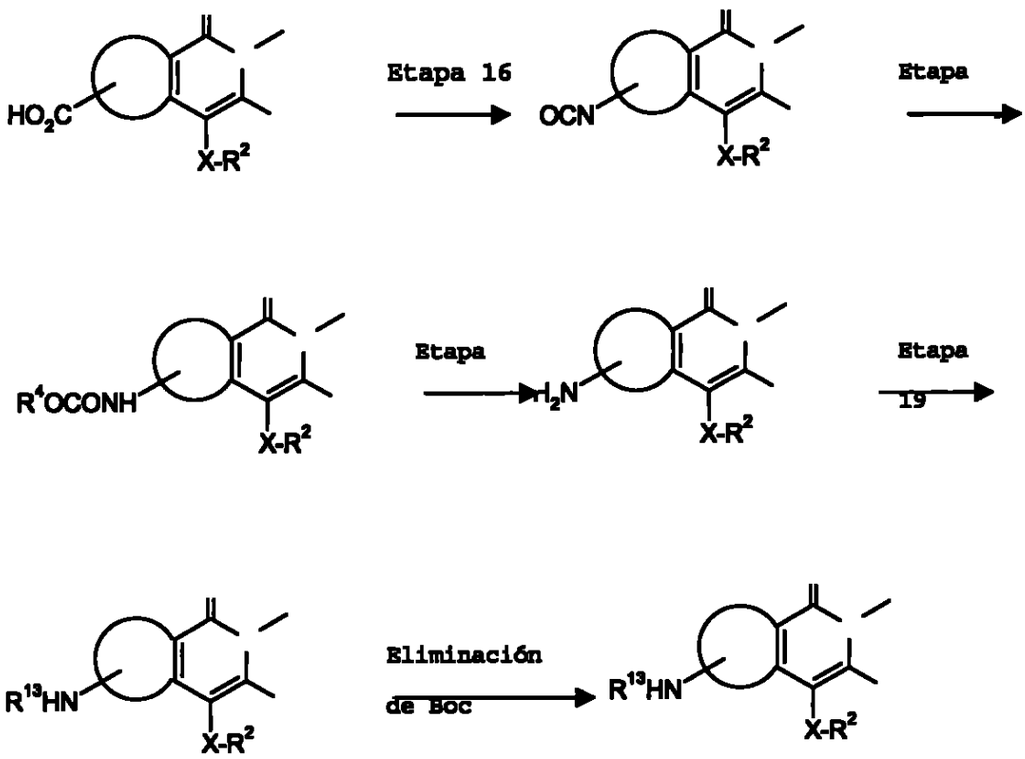
El compuesto (I-ab) puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

El compuesto (XIII) usado como compuesto de material de partida en el método F puede producirse de acuerdo, por ejemplo, con el método A antes mencionado o un método análogo.

El compuesto (I-ac), donde el anillo A tiene un grupo amino opcionalmente sustituido como sustituyente, también puede producirse de acuerdo con el siguiente método G.

146

[Método G]



donde R^{13} es un grupo hidrocarburo o un grupo acilo y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

197 117

Los ejemplos del "grupo hidrocarburo" para R^{13} incluyen "grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono", "grupo alquenilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono", "grupo cicloalquenilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono" y "grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono" mencionados en el "grupo amino opcionalmente sustituido" como sustituyente en el anillo A. Los ejemplos del grupo acilo para R^{13} están ejemplificados como los mencionados anteriormente como sustituyente en el anillo A.

(Etapa 16)

En esta etapa, se hacen reaccionar el compuesto (XII-e) y la azida de difenilfosforilo en presencia de una base en un solvente que no afecte adversamente la reacción para obtener un compuesto de acilazida, el cual se somete a la reacción de reordenamiento de Curtius para obtener un derivado de ácido isociánico (XII-f).

La cantidad de azida de difenilfosforilo a utilizar es de 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1,5 a 3 equivalentes molares, por compuesto (XII-e).

Los ejemplos de la base incluyen aminas como trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, trietilendiamina, tetrametiletilendiamina y similares.

La cantidad de la base a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares por compuesto (XII-e).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen éteres como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y similares; hidrocarburos halogenados como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similares; dimetilformamida y similares. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es de -20°C a 50°C, preferentemente de 0°C a 20°C.

El tiempo de reacción es de 0,5 a 5 horas, preferentemente de 1 a 2 horas.

La reacción de reordenamiento de Curtius se lleva a cabo de acuerdo con un método conocido *per se* en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y similares; hidrocarburos halogenados como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similares; amidas como dimetilformamida y similares; y otros. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción va, en general, de 50°C a 200°C, preferentemente de 80°C a 150°C.

El tiempo de reacción es, en general, de 0,5 a 12 horas, preferentemente de 1 a 3 horas.

El compuesto (XII-f) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

(Etapa 17)

Esta reacción se lleva a cabo en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

La cantidad de compuesto de la fórmula: R^4-OH (donde los símbolos son como se definieron con anterioridad) a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares por compuesto (XII-f).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; amidas como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido y similares; y otros. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción va, en general, de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C, de preferencia, aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas.

Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina y similares.

El compuesto (XII-g) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

Al utilizar un compuesto de la fórmula: $HNR^{4a}R^{5a}$ (donde los símbolos son como se definieron con anterioridad) en lugar de un compuesto de la fórmula anteriormente citada: R^4-OH (donde los símbolos son como se definieron con anterioridad), se puede producir un compuesto (XII-g), donde el sustituyente: R^4OCONH- está reemplazado por $R^{4a}R^{5a}NCONH$-.

(Etapa 18)

Esta reacción se lleva a cabo por desprotección (por ejemplo, reducción catalítica, tratamiento con piperidina y similares) empleada, en general, en la química de los péptidos y similares.

El compuesto (XII-h) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

(Etapa 19)

Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional utilizando un agente de alquilación, un agente de acilación y similares en presencia de un agente de condensación o una base en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

El agente de alquilación está ejemplificado por haluros de alquilo, alquilsulfonatos y similares.

La cantidad del agente de alquilación a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares por compuesto

(XII-h).

El agente de acilación está ejemplificado por ácido carboxílico, ácido sulfónico, ácido fosfórico, ácido carbónico o derivados reactivos de los mismos (por ejemplo, haluro ácido, anhídrido ácido, anhídrido de ácido mixto, éster activo y similares), isocianuro, isotiocianuro y similares.

La cantidad del agente de acilación a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares por compuesto (XII-h).

El agente de condensación está ejemplificado por diciclohexilcarbodiimida, cianofosfato dietílico, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y similares.

La cantidad del agente de condensación a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares por compuesto (XII-h).

Los ejemplos de la base incluyen sales de metales alcalinos como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; aminas como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undeca-7-eno y similares; hidruros de metal como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos de metal alcalino como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares; y otros.

La cantidad de la base a utilizar es, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares por compuesto (XII-h).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; cetonas como acetona, 2-butanona y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; amidas como N,N-

dimetilformamida y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido y similares; y otros. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción va, en general, de aproximadamente -50°C a aproximadamente 150°C, de preferencia, aproximadamente -10°C a aproximadamente 100°C.

El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas.

El compuesto (XII-i) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

Al eliminar un grupo Boc del compuesto (XII-i) obtenido de esta manera de acuerdo con un método

conocido *per se*, se puede producir el compuesto (I-ac).

El compuesto (I-ac) puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

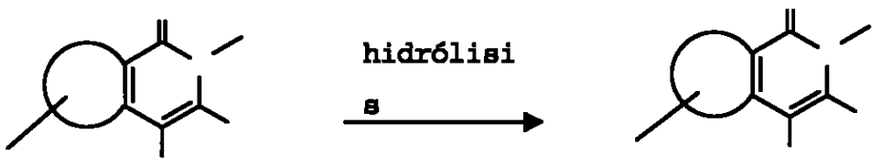
Además, eliminando el grupo Boc del compuesto (XII-g) antes mencionado y el compuesto (XII-h) de acuerdo con un método conocido *per se*, se puede producir un compuesto (I-ac) donde el sustituyente: $R^{13}HN$- está sustituido respectivamente por $R^{4}OCONH$- o amino.

El compuesto (XII-e) usado como material de partida en el método G puede producirse de acuerdo, por ejemplo, con el método A y el método E antes mencionados, o métodos análogos.

El compuesto (I-ae), que es un compuesto de la

fórmula (I) y donde el anillo A tiene un grupo carbamoilo como sustituyente y L es metileno, puede producirse, por ejemplo, según el siguiente método H.

[Método H]



donde los símbolos son como se definieron con anterioridad.

La hidrólisis puede llevarse a cabo, en general, en presencia de un ácido o de una base.

Los ejemplos del ácido incluyen ácidos minerales (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares), ácidos

carboxílicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, propiónico ácido y similares), y similares. De éstos, se prefieren el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico y similares.

Los ejemplos de la base incluyen sales de metales alcalinos como hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio y similares; sales de metales alcalinotérreos como hidróxido de calcio, hidróxido de bario y similares; aminas como trimetilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, N-metilmorfolina y similares; y otros. De éstos, se prefieren el hidróxido de potasio, el hidróxido de sodio y similares.

La cantidad del ácido o de la base a utilizar es, por ejemplo, 0,01 a 100 equivalentes molares, preferentemente 0,1 a 50 equivalentes molares por compuesto (I-ad).

La hidrólisis se lleva a cabo, en general, en un solvente que no afecta adversamente la reacción. Los ejemplos del solvente incluyen alcoholes como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, isobutanol, ter-butanol y similares; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares; hidrocarburos alifáticos como hexano, heptano y similares; éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, éter butilmetílico terciario, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido y similares; agua y similares. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

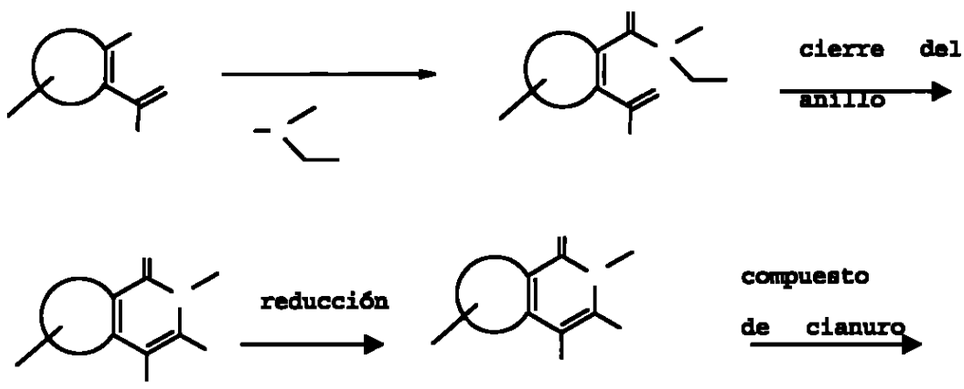
La temperatura de reacción va, en general, de 0°C a 150°C, preferentemente 10°C a 100°C.

El tiempo de reacción es, en general, de 0,1 a aproximadamente 100 horas, preferentemente de 0,1 a 10 horas.

El compuesto (I-ae) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

El compuesto (I-ad) usado como compuesto de material de partida en el método H, puede producirse de acuerdo con, por ejemplo, el siguiente método I.

[Método I]



donde los símbolos son como se definieron con anterioridad.

En este método, el compuesto (XVI) y el compuesto (XVII) se hacen reaccionar para obtener el compuesto (XV).

Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con una reacción de amidación conocida *per se*. Este método puede ser, por ejemplo, un método que comprende la condensación directa del compuesto (XVI) y el compuesto (XVII) usando un agente de condensación, un método que comprende la reacción de un derivado reactivo del compuesto (XVI) y el compuesto (XVII), y similares.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen reactivos de condensación de carbodiimida como diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y su clorhidrato, y similares; reactivos de condensación de

ácido fosfórico como cianofosfato dietílico, azida de difenilfosforilo y similares; carbonildiimidazol, tetrafluoroborato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio y similares.

Los ejemplos del solvente a utilizar para una reacción utilizando un agente de condensación incluyen amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano y similares; ésteres como acetato de metilo, acetato de etilo y similares; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo y similares; agua y similares. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La cantidad del compuesto (XVII) a utilizar es, generalmente, de 1 a 10 equivalentes molares,

preferentemente de 1 a 3 equivalentes molares, por compuesto (XVI).

La cantidad del agente de condensación a utilizar es, en general, de 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente de 0,3 a 3 equivalentes molares, por compuesto (XVI).

Cuando se usa un reactivo de condensación de carbodiimida como agente de condensación, la eficacia de la reacción puede incrementarse si se usa un promotor apropiado de condensación (por ejemplo, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxiftalimida y similares), de ser necesario. Cuando se emplea un reactivo de condensación de fósforo como agente de condensación, la eficacia de la reacción puede incrementarse si se usa una base de amina orgánica como trietilamina y similares.

La cantidad del promotor de condensación y la base de amina orgánica antes mencionados que se

utilizarán es, en general, de 0,1 a 10 equivalentes molares, preferentemente de 0,3 a 3 equivalentes molares, por compuesto (XVI).

La temperatura de reacción va, en general, de -30°C a 120°C, preferentemente de -10°C a 100°C.

El tiempo de reacción es, en general, de 0,5 a 60 horas.

El derivado reactivo del compuesto (XVI) puede ser, por ejemplo, anhídrido ácido, haluro ácido (cloruro ácido, bromuro ácido), imidazolida, anhídrido de ácido mixto (por ejemplo, anhídrido con carbonato de metilo, carbonato de etilo o carbonato de isobutilo y similares) y otros.

Cuando se usa, por ejemplo, un anhídrido ácido o un haluro ácido, la reacción se lleva a cabo en general en presencia de una base en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen aminas como trietilamina, piridina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, 4-dimetilaminopiridina y similares; sales de metales alcalinos como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; y otros.

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano y similares; ésteres como acetato de metilo, acetato de etilo y similares; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo y similares; agua y otros. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

Cuando se usan las amidas antes mencionadas como el solvente que no afecta adversamente la reacción, la reacción puede llevarse a cabo en ausencia de una base.

La cantidad del compuesto (XVII) a utilizar es, en general, de 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares, por compuesto (XVI).

La cantidad de la base a utilizar es, en general, de 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente 1 a 5 equivalentes molares por compuesto (XVI).

La temperatura de reacción va, en general, de -30°C a 100°C, preferentemente de -10°C a 100°C.

El tiempo de reacción es, en general, de 0,5 a 30 horas.

Cuando se usa un anhídrido de ácido mixto, se hacen reaccionar el compuesto (XVI) y clorocarbonato (por ejemplo, clorocarbonato de metilo, clorocarbonato

de etilo, clorocarbonato de isobutilo y similares) en presencia de una base, y el compuesto obtenido se hace reaccionar con el compuesto (XVII).

Los ejemplos de la base incluyen aminas como trietilamina, anilina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, 4-dimetilaminopiridina y similares; sales de metales alcalinos como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; y otros.

La cantidad del compuesto (XVII) a utilizar es, en general, de 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares, por compuesto (XVI).

La cantidad de la base a utilizar es, en general, de 1 a 10 equivalentes molares, preferentemente de 1 a 3 equivalentes molares por compuesto (XVI).

La temperatura de reacción va, en general, de -

30°C a 120°C, preferentemente de -10°C a 100°C.

El tiempo de reacción es, en general, de 0,5 a 20 horas.

El compuesto (XV) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares. También es posible someter una mezcla de reacción que contiene el compuesto (XV) a la siguiente reacción, sin aislar el compuesto (XV).

El compuesto (XIV) se produce sometiendo el compuesto (XV) a una reacción de cierre del anillo.

La reacción de cierre del anillo se lleva a cabo, en general, en presencia de una base en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen aminas como trietilamina, piridina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, 4-dimetilaminopiridina, 1,5-diazabiciclo[4,3,0]-5-noneno (DBN), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU) y similares; sales de metales alcalinos como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; y otros.

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano y similares; ésteres como acetato de metilo, acetato de etilo y similares; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo y similares; agua y similares. Dos o más de estos

solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La cantidad de la base a utilizar es, en general, de 0,01 a 10 equivalentes molares, preferentemente de 0,1 a 3 equivalentes molares por compuesto (XV).

La temperatura de reacción va, en general, de -30°C a 120°C, preferentemente de -10°C a 100°C.

El tiempo de reacción es, en general, de 0,5 a 40 horas.

El compuesto (XIV) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares. También es posible someter una mezcla de reacción que contiene el compuesto (XIV) a la siguiente reacción sin aislar el compuesto (XIV).

El compuesto (I-af) se produce reduciendo el compuesto (XIV).

La reducción se efectúa de acuerdo con un método convencional en presencia de un agente de reducción en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

Los ejemplos del agente de reducción incluyen compuestos hidrogenados de metales como hidruro de sodio de bis(2-metoxietoxi)aluminio, hidruro de diisobutilaluminio y similares; compuestos de complejo hidrogenado de metales como borhidruro de sodio, ciano borhidruro sódico, hidruro de litio-aluminio, hidruro de sodio-aluminio y similares; y otros.

La cantidad del agente de reducción a utilizar es, en general, de 0,1 a 20 equivalentes molares por compuesto (XIV).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen alcoholes como

metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, isobutanol, ter-butanol y similares; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares; hidrocarburos alifáticos como hexano, heptano y similares; éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metilbutílico terciario, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares; ésteres como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de ter-butilo y similares; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción va, en general, de -70°C a 150°C, preferentemente de -20°C a 100°C.

El tiempo de reacción es, en general, de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 0,1 a 40 horas.

La reacción de reducción también puede efectuarse en presencia de un catalizador metálico como paladio-

carbono, negro de paladio, cloruro de paladio, óxido de platino, negro de platino, platino-paladio, níquel de Raney, cobalto de Raney y similares, y una fuente de hidrógeno en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

La cantidad del catalizador de metal a utilizar es, en general, de 0,001 a 1000 equivalentes molares, preferentemente de 0,01 a 100 equivalentes molares, por compuesto (XIV).

Los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen gas hidrógeno, ácido fórmico, sal de amina de ácido fórmico, fosfinato, hidrazina y similares.

El solvente que no afecta adversamente la reacción es el empleado para la reducción, utilizando el agente de reducción antes mencionado.

La temperatura de reacción y el tiempo de reacción son los mismos que los de la reducción, usando el agente de reducción antes mencionado.

Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de amoníaco (por ejemplo, amoníaco acuoso, amoníaco etánolico y similares) de ser necesario. Haciendo la reacción en presencia de amoníaco, se suprime la reacción colateral y se puede producir el compuesto (I-af) con un alto rendimiento.

El compuesto (I-af) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares. También es posible someter la mezcla de reacción que contiene el compuesto (I-af) a la siguiente reacción, sin aislar el compuesto (I-af).

El compuesto (I-ad) se produce haciendo reaccionar el compuesto (I-af) y un cianuro metálico.

Los ejemplos del cianuro metálico incluyen

cianuro de potasio, cianuro de sodio, cianuro de cinc y similares.

La reacción se lleva a cabo en general en un solvente que no afecte adversamente la reacción.

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido y similares; hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y similares; éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano y similares; ésteres como acetato de metilo, acetato de etilo y similares; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo y similares; agua y similares. Dos o más de estos solventes pueden usarse en mezcla en una relación apropiada.

En esta reacción, se puede usar un catalizador de

227

ser necesario. Los ejemplos del catalizador incluyen compuestos de metal de transición, como rodio, paladio-carbono, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, tetrakis(tri-(2-toril)fosfina)paladio, tetrakis(tri-(2-furil)fosfina)paladio, bis(acetilacetona)níquel, diclorobis(trifenilfosfina)níquel, bis(1,5-ciclooctadien)níquel, bis(1,10-fenantrolin)níquel, níquel de Raney, cobalto de Raney y similares.

La cantidad de cianuro metálico a utilizar es, en general, de 1 a 100 equivalentes molares, preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, por compuesto (I-af).

La cantidad del catalizador a utilizar es, en general, de 0,00001 a 10 equivalentes molares, preferentemente de 0,001 a 1 equivalente molar, por compuesto (I-af).

La temperatura de reacción va, en general, de -10°C a 250°C, preferentemente de 0°C a 150°C.

El tiempo de reacción es, en general, de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 0,1 a 40 horas.

El compuesto (I-ad) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares.

El compuesto (XVI) usado como compuesto de material de partida en el método I puede producirse de acuerdo con un método conocido *per se*.

En cada una de las reacciones mencionadas con anterioridad, cuando el compuesto de material de partida tiene amino, carboxi, hidroxi o carbonilo como sustituyente, se puede introducir un grupo de protección conocido en general en la química de los péptidos y similares en estos grupos. Al eliminar el grupo de protección, de ser necesario luego de la reacción, se puede obtener el compuesto objeto.

El grupo de protección amino incluye, por ejemplo, formilo, alquil C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo y similares), alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo y similares), benzoilo, aralquil C_{7-13}-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo y similares), aralquiloxi C_{7-13}-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo y similares), tritilo, ftaloilo, N,N-dimetilaminometileno, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo y similares), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo y similares) y otros. Estos grupos están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi y similares) o nitro y similares.

El grupo de protección carboxi es, por ejemplo, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo,

isopropilo, butilo, ter-butilo y similares), aralquilo C_{7-13} (por ejemplo, bencilo y similares), fenilo, tritilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo y similares), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo y similares) y otros. Estos grupos están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi y similares) o nitro y similares.

El grupo de protección hidroxi es, por ejemplo, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ter-butilo y similares), fenilo, tritilo, aralquilo C_{7-13} (por ejemplo, bencilo y similares), formilo, alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo y similares), benzoilo, aralquil C_{7-13}-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo y similares), 2-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrofuranilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-

butildietilsililo y similares), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo y similares) y similares. Estos grupos están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo y similares), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi y similares) o nitro y similares.

El grupo de protección carbonilo es, por ejemplo, acetal cíclico (por ejemplo, 1,3-dioxano y similares), acetal no cíclico (por ejemplo, dialquil C_{1-6} acetal y similares) y otros.

La introducción y la eliminación de estos grupos de protección puede seguir un método conocido *per se*, por ejemplo, un método descripto en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980) y similares. Por ejemplo, se emplea un método que usa un ácido, una base, luz UV, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de

trialquilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo y similares) y otros, reducción y similares.

Cuando el compuesto de material de partida puede formar una sal en cada una de las reacciones antes mencionadas, puede usarse el compuesto en la forma de una sal. La sal es, por ejemplo, la sal del compuesto (I) ejemplificada más arriba.

Cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, un estereoisómero, un isómero posicional o un isómero rotacional, también están comprendidos en el compuesto (I), y pueden obtenerse como producto único de acuerdo con un método de síntesis y método de separación conocido *per se*. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, también está comprendido en el compuesto (I) un isómero óptico resuelto a partir de este compuesto.

El isómero óptico puede producirse mediante un método conocido *per se*. Para ser específicos, se usa

un intermediario sintético ópticamente activo, o bien el producto de racemato final se somete a resolución óptica de acuerdo con un método convencional para obtener un isómero óptico.

El método de resolución óptica puede ser un método conocido *per se*, como un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método diastereomérico y similares.

1) Método de recristalización fraccionada

Se forma una sal de un racemato con un compuesto ópticamente activo (por ejemplo, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinconina, (-)-cinconidina, brucina y similares), la cual se separa mediante un método de recristalización fraccionada, y se obtiene un isómero óptico libre por un paso de neutralización, donde se desee.

2) Método de columna quiral

Se aplica un racemato o una sal del mismo a una columna para separación de un isómero óptico (columna quiral) para permitir la separación. En el caso de una cromatografía líquida, por ejemplo, se aplica una mezcla de un isómero óptico a una columna quiral como ENANTIO-OVM (fabricada por Tosoh Corporation) o series CHIRAL (fabricadas por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y similares, y se produce con agua, varios buffers (por ejemplo, buffer de fosfato) y solventes orgánicos (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina y similares) solos o en mezcla para separar el isómero óptico. En el caso de una cromatografía gaseosa, por ejemplo, se usa una columna quiral como CP-Chirasil-DeX CB (fabricada por GL Sciences Inc.) y similares para permitir la separación.

3) Método diastereomérico

Se prepara una mezcla racémica en una mezcla diastereomérica por reacción química con un reactivo

ópticamente activo, que se realiza en una sustancia homogénea por un medio de separación típico (por ejemplo, recristalización fraccionada, un método de cromatografía y similares) y otros, y se somete a un tratamiento químico como hidrólisis y similares para separar una parte del reactivo ópticamente activo, obteniéndose un isómero óptico. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene hidroxi o amino primario o secundario en una molécula, se someten a condensación el compuesto y un ácido orgánico ópticamente activo (por ejemplo, MTPA [ácido α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacético], ácido (-)-mentoxiacético y similares) y otros para obtener un diastereómero de forma éster o de forma amida. Cuando el compuesto (I) tiene un grupo de ácido carboxílico, este compuesto y una amina ópticamente activa o un reactivo de alcohol se someten a condensación para obtener un diastereómero de forma éster o de forma amida. El diastereómero separado se convierte en un isómero óptico del original compuesto por hidrólisis ácida o hidrólisis base.

El compuesto (I) y una sal del mismo pueden tener forma de cristal.

El cristal del compuesto (I) o una sal del mismo (a veces llamado a continuación en la presente cristal de la presente invención) puede producirse por cristalización del compuesto (I) o una sal del mismo por un método de cristalización conocido *per se*.

Los ejemplos del método de cristalización incluyen cristalización a partir de una solución, cristalización a partir de vapor, cristalización a partir de una fusión y similares.

El "método de cristalización a partir de una solución" es normalmente un método que incluye el desplazamiento de un estado de no saturación a un estado de hipersaturación, modificando los factores que participan en la solubilidad de los compuestos (composición solvente, pH, temperatura, fuerza iónica, estado de oxidación-reducción y similares) o la cantidad de solvente. Para ser específicos, por

237

ejemplo, pueden mencionarse el método de concentración, el método de recocido, el método de reacción (método de difusión, método de electrólisis), método de crecimiento hidrotérmico, método del agente de fusión y similares. Los ejemplos del solvente a utilizar incluyen hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo y similares), hidrocarburos saturados (por ejemplo, hexano, heptano, ciclohexano y similares), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano y similares), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo y similares), cetonas (por ejemplo, acetona y similares), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido y similares), amidas ácidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida y similares), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo y similares), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico y similares), agua y otros. Estos solventes se usan solos o en combinación de dos o más en una relación apropiada (por ejemplo, 1 : 1 a 1 : 100 (relación en volumen)).

El "método de cristalización a partir de vapor" es, por ejemplo, el método de vaporización (método de tubo sellado, método de corriente de gas), método de reacción en fase gaseosa, método de transporte químico y similares.

El "método de cristalización a partir de una fusión" es, por ejemplo, un método de congelamiento normal (método de Czockralski, método de gradiente de temperatura, método de Bridgman), método de fusión de zona (método de nivelación de zonas, método de zona flotante), el método de crecimiento especial (método VLS, método de epitaxis en fase líquida) y similares.

Los ejemplos preferidos del método de cristalización incluyen un método que comprende la disolución del compuesto (I) o una sal del mismo en un solvente adecuado (por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol etc., y similares) a una temperatura de 20-120°C y el enfriamiento de la solución resultante a una temperatura que no supere la temperatura de

disolución (por ejemplo, 0-50°C, preferentemente 0-20°C) y similares.

Los cristales obtenidos de esta manera de la presente invención pueden aislarse, por ejemplo, por filtración y similares.

En la presente memoria, el punto de fusión se refiere al punto que se midió usando, por ejemplo, un aparato de medición del punto de microfusión (Yanako, MP-500D) o el dispositivo de DSC (calorimetría diferencial de barrido) (SEIKO, EXSTAR6000) y similares.

Además, en la presente memoria, un pico de difracción de rayos X en polvos se refiere al medido usando, por ejemplo, RINT2100 (Rigaku Industrial Corporation) y similares, usando un rayo de Cu-Kα1 (voltaje del tubo: 40 KV; corriente del tubo: 50 mA) como fuente de rayos.

En general, los puntos de fusión y los picos por

difracción de rayos X en polvos varían según los aparatos de medición, las condiciones de medición y similares. El cristal en la presente memoria puede mostrar un punto de fusión diferente o un pico por difracción de rayos X en polvos descripto en la presente memoria, mientras esté dentro del rango de error general.

El cristal de la presente invención es superior en propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, punto de fusión, solubilidad, estabilidad y similares) y propiedades biológicas (por ejemplo, farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo, excreción), expresión de la eficacia y similares), y es extremadamente útil como agente farmacéutico.

La presente invención se detalla por medio de los siguientes ejemplos, ejemplos de referencia, ejemplos experimentales y ejemplos de formulación. Ellos no limitan la presente invención y ésta puede ser modificada dentro del rango que no se desvíe del alcance de la misma.

241

Las abreviaturas en los ejemplos y los ejemplos de referencia significan lo siguiente:

s: singulete, d: doblete, t: triplete, q: cuarteto, dd: doble doblete, dt: doble triplete, m: multiplete, bs: singulete amplio, tt: triple triplete, J: acoplamiento constante, temperatura ambiente: 0-30°C

Ejemplos

Ejemplo 1

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-etoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una solución de anhídrido 4-fluoroftálico (8,31 g, 50 mmol) y 2-(neopentilamino)acetato de etilo (10,40 g, 60 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml), y se agregaron carbonato de potasio (6,91 g, 50 mmol) y yoduro de etilo (4,8 ml, 60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (50 ml) y se agregó solución etanólica de etóxido de sodio al 20 % (34,04 g, 100 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el componente eluido anteriormente se concentró para obtener 7-fluoro-4-hidroxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (5,12 g, 31,9 %) como cristales.

243

Punto de fusión 92-93° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{20}NO_4F$

Calculado: C, 63,54; H, 6,27; N, 4,36.

Hallado: C, 63,56; H, 6,19; N, 4,16.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,85 (9H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,48 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,54 (2H, bs), 7,42-7,52 (1H, m), 8,10 (1H, dd, J = 2,7, 9,2 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 5,5, 9,2 Hz), 10,19 (1H, s).

El componente eluido después se concentró para obtener 6-fluoro-4-hidroxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (3,85 g, 24,0 %) como cristales.

Punto de fusión 115-115,5° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{20}NO_4F$

Calculado: C, 63,54; H, 6,27; N, 4,36.

Hallado: C, 63,54; H, 6,19; N, 4,11.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,85 (9H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,49 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,54 (2H, bs), 7,32-7,42 (1H, m), 7,72 (1H, dd, J = 2,9, 9,2 Hz),

8,47 (1H, dd, J = 5,5, 9,2 Hz), 10,70 (1H, s).

(2) A una solución de 6-fluoro-4-hidroxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (3,21 g, 10 mmol), 1-butanol (1,4 ml, 15 mmol) y tributilfosfina (5,0 ml, 20 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se agregó 1,1'-azodicarbonilpiperidina (5,05 g, 20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-butoxi-6-fluoro-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (3,55 g, 94,2 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,48-1,59 (2H, m), 1,73-1,89 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,07 (2H, bs), 4,44 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,21-7,31 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J = 2,5, 9,1 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 5,6, 8,8 Hz).

(3) A una solución de 4-butoxi-6-fluoro-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (3,40 g, 9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y etanol (20 ml) se agregó hidróxido de sodio (1,08 g, 27 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se agregaron cloruro de oxalilo (0,9 ml, 10,8 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). La solución obtenida se agregó por goteo a una suspensión de tetrahidroborato de sodio (1,13 g, 30 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) a 0° C. La mezcla obtenida se agitó a 0° C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el componente eluido anteriormente se concentró para obtener 4-butoxi-6-fluoro-3-hidroximetil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (1,72 g, 57,1 %) como cristales.
Punto de fusión 143-143,5° C.
Análisis elemental para $C_{19}H_{26}NO_3F$
Calculado: C, 68,04; H, 7,81; N, 4,18.
Hallado: C, 67,85; H, 7,72; N, 4,20.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50-1,68 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 2,46 (1H, bs), 3,88 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,17 (2H, bs), 4,87 (2H, bs), 7,08-7,18 (1H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 8,28-8,37 (1H, m).

El componente eluido después se concentró para obtener 4-butoxi-6-etoxi-3-hidroximetil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (0,51 g, 15,7 %) como cristales.
Punto de fusión 92,5-93,0° C.
Análisis elemental para $C_{21}H_{31}NO_4$

247

Calculado: C, 69,78; H, 8,64; N, 3,87.

Hallado: C, 69,84; H, 8,65; N, 3,68.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,54-1,66 (2H, m), 1,79-1,89 (2H, m), 2,77 (1H, bs), 3,89 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,18 (2H, bs), 4,85 (2H, bs), 6,93-6,98 (2H, m), 8,17-8,22 (1H, m).

(4) A una solución de 4-butoxi-6-etoxi-3-hidroximetil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (0,43 g, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y tolueno (10 ml) se agregó cloruro de tionilo (0,18 ml, 2,4 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 4-butoxi-6-etoxi-3-clorometil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (0,41 g, 91,1 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,55-1,70 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 3,95 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,10 (2H, bs), 4,15 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,87 (2H, bs), 7,05-7,30 (2H, m), 8,34 (1H, d, J = 9,4 Hz).

(5) Una solución de 4-butoxi-6-etoxi-3-clorometil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (0,38 g, 1 mmol) y ftalimida de potasio (0,28 g, 1,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-{(4-butoxi-6-etoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0,48 g, 98,0 %) como una sustancia amorfa.

Análisis elemental para $C_{29}H_{34}N_2O_5$

Calculado: C, 71,00; H, 6,99; N, 5,71.

Hallado: C, 71,41; H, 7,15; N, 5,64.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,50-1,61 (2H, m), 1,81-1,94 (2H, m), 3,99 (2H, bs), 4,02 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,15 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,07 (2H, s), 7,02-7,10 (2H, m), 7,69-7,80 (1H, m), 8,31 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(6) A una solución de 2-{(4-butoxi-6-etoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0,43 g, 1,2 mmol) en etanol (20 ml) se agregó monohidrato de hidrazina (0,13 ml, 2,7 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (0,31 g, 1,4 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La

mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (4-butoxi-6-etoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,36 g, 87,8 %) como cristales.

Punto de fusión 138-139° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{40}N_2O_5$

Calculado: C, 67,80; H, 8,75; N, 6,08.

Hallado: C, 67,76; H, 8,91; N, 5,87.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (9H, s), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52-1,64 (2H, m), 1,79-1,91 (2H, m), 3,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,10 (2H, bs), 4,15 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,55 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,67 (1H, bs), 7,02-7,08 (2H, m), 8,29-8,34 (1H, m).

(7) A una solución de (4-butoxi-6-etoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-

isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,28 g, 0,6 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol-éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-etoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (0,23 g, 95,8 %) como cristales.

Punto de fusión 195,5-201° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{33}N_2O_3Cl$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 62,83; H, 8,41; N, 6,98.

Hallado: C, 62,79; H, 8,52; N, 6,72.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,51-1,63 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,09 (2H, bs), 4,20 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,22 (2H, s), 7,07 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,56 (3H, bs).

252

Ejemplo 2

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-7-fluoro-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) A una solución de 7-fluoro-4-hidroxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (5,12 g, 31,9 %) (del ejemplo 1(1), 3,21 g, 10 mmol), 1-butanol (1,4 ml, 15 mmol) y tributilfosfina (5,0 ml, 20 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (5,05 g, 20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-butoxi-7-fluoro-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (3,55 g, 94,2 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,51-1,63 (2H, m), 1,73-1,87 (2H, m), 3,95 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2H,

bs), 4,43 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,40-7,50 (1H, m), 7,79 (1H, dd, J = 5,2, 8,8 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 2,8, 9,4 Hz).

(2) A una solución de 4-butoxi-7-fluoro-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato (3,40 g, 9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y etanol (20 ml) se agregó hidróxido de sodio (1,08 g, 27 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y, luego de acidificar la mezcla con ácido clorhídrico 1 N, se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano-éter diisopropílico para obtener ácido 4-butoxi-7-fluoro-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (3,04 g, 96,8 %) como cristales.

Punto de fusión 184-185° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{24}NO_4F$

Calculado: C, 65,31; H, 6,92; N, 4,01.

Hallado: C, 65,49; H, 7,11; N, 3,77.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,45-1,64 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 4,03 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,30 (2H, bs), 5,67 (1H, bs), 7,42-7,52 (1H, m), 7,80 (1H, dd, J = 5,2, 8,8 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 2,6, 9,2 Hz).

(3) Se disolvió ácido 4-butoxi-7-fluoro-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (2,97 g, 8,5 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y se agregaron cloruro de oxalilo (0,9 ml, 10,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). La solución obtenida se agregó por goteo a tetrahidroborato de sodio (1,13 g, 30 mmol) en dimetoxietano (20 ml) a 0° C. La mezcla obtenida se agitó a 0° C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano-éter diisopropílico para obtener 4-butoxi-7-fluoro-3-hidroximetil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (2,52 g, 88,4 %) como cristales.

Punto de fusión 149-150° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{26}NO_3F$

Calculado: C, 68,04; H, 7,81; N, 4,18.

Hallado: C, 67,80; H, 8,00; N, 4,19.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,50-1,69 (2H, m), 1,71-1,94 (2H, m), 2,93 (1H, bs), 3,91 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,21 (2H, bs), 4,87 (2H, bs), 7,27-7,36 (1H, m), 7,65 (1H, dd, J = 5,0, 8,8 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 2,4, 9,2 Hz).

(4) A una solución de 4-butoxi-7-fluoro-3-hidroximetil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (2,35 g, 7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y tolueno (10 ml) se agregó cloruro de tionilo (1,0 ml, 14 mmol) y la mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en

solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 4-butoxi-7-fluoro-3-clorometil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (2,04 g, 82,6 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,51-1,69 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,20 (2H, bs), 4,88 (2H, bs), 7,38-7,48 (1H, m), 7,75 (1H, dd, J = 5,0, 8,8 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 2,6, 9,0 Hz).

(5) Una solución de 4-butoxi-7-fluoro-3-clorometil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (1,95 g, 5,5 mmol) y ftalimida de potasio (1,54 g, 8,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró

a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 2-{(4-butoxi-7-fluoro-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,46 g, 96,5 %) como cristales.

Punto de fusión 155-156° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{29}N_2O_4F$

Calculado: C, 69,81; H, 6,29; N, 6,03.

Hallado: C, 69,84; H, 6,17; N, 5,88.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,01 (9H, s), 1,45-1,62 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,13 (2H, bs), 5,07 (2H, bs), 7,36-7,45 (1H, m), 7,69-7,83 (5H, m), 8,05 (1H, dd, J = 2,6, 9,4 Hz).

(6) A una suspensión de 2-{(4-butoxi-7-fluoro-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,32 g, 5 mmol) en etanol (20 ml) se agregó monohidrato de hidrazina (0,73 ml, 15 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción

se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (1,64 g, 7,5 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener (4-butoxi-7-fluoro-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (1,93 g, 88,9 %) como cristales.

Punto de fusión 149-150° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{35}N_2O_4F$

Calculado: C, 66,34; H, 8,12; N, 6,45.

Hallado: C, 66,33; H, 8,14; N, 6,33.

259

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,52-1,67 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,13 (2H, bs), 4,57 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,68 (1H, bs), 7,36-7,45 (1H, m), 7,70 (1H, dd, J = 5,1, 8,7 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 2,7, 9,3 Hz).

(7) A una solución de (4-butoxi-7-fluoro-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (1,74 g, 4 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-7-fluoro-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (1,42 g, 95,9 %) como cristales.

Punto de fusión 198-199° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{28}N_2O_2ClF$ 1/2 H_2O

Calculado: C, 60,07; H, 7,69; N, 7,37.

Hallado: C, 60,33; H, 7,57; N, 7,42.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45-1,64 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,12 (2H, bs), 4,25 (2H, bs), 7,70-7,80 (1H, m), 7,87 (1H, dd, J = 5,4, 9,0 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 2,5, 9,5 Hz), 8,60 (3H, bs).

Ejemplo 3

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-fluoro-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) A una solución de 4-butoxi-6-fluoro-3-hidroximetil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (del ejemplo 1(3), 1,68 g, 5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y tolueno (10 ml) se agregó cloruro de tionilo (0,73 ml, 10 mmol), y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 4-butoxi-6-fluoro-3-clorometil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (1,62 g, 92,0 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,51-1,69 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,17 (2H, bs), 4,87 (2H, bs), 7,12-7,30 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J = 2,6, 9,6 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 5,8, 9,0 Hz).

(2) Una solución de 4-butoxi-6-fluoro-3-clorometil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (1,59 g, 4,5 mmol) y ftalimida de potasio (1,26 g, 6,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener 2-{(4-butoxi-6-fluoro-2-

neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,81 g, 86,6 %) como cristales.
Punto de fusión 162-164° C.
Análisis elemental para $C_{27}H_{29}N_2O_4F$
Calculado: C, 69,81; H, 6,29; N, 6,03.
Hallado: C, 69,47; H, 6,10; N, 6,02.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48-1,62 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,04 (2H, bs), 5,07 (2H, bs), 7,13-7,23 (1H, m), 7,34 (1H, dd, J = 2,4, 9,8 Hz), 7,70-7,86 (4H, m), 8,42 (1H, dd, J = 5,6, 8,8 Hz).

(3) A una suspensión de 2-{(4-butoxi-6-fluoro-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,71 g, 3,7 mmol) en etanol (20 ml) se agregó monohidrato de hidrazina (0,54 ml, 11,1 mmol). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó

263

sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (1,22 g, 5,6 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se recristalizaron a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener (4-butoxi-6-fluoro-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (1,35 g, 83,9 %) como cristales.

Punto de fusión 168-169° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{35}N_2O_4F$

Calculado: C, 66,34; H, 8,12; N, 6,45.

Hallado: C, 66,18; H, 8,26; N, 6,34.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (9H, s), 1,52-1,67 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 3,85 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2H, bs), 4,56 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,68 (1H, bs), 7,14-7,24 (1H, m),

7,30 (1H, dd, J = 2,6, 10,0 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 5,4, 8,8 Hz).

(4) A una solución de (4-butoxi-6-fluoro-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (1,22 g, 2,8 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol-éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-fluoro-2-neopentil-1(2H)-isoquinolina (1,01 g, 98,1 %) como cristales.
Punto de fusión 195,5-201° C.
Análisis elemental para $C_{19}H_{29}N_2O_2ClF$ $1/4H_2O$
Calculado: C, 62,83; H, 8,41; N, 6,98.
Hallado: C, 62,79; H, 8,52; N, 6,72.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,51-1,63 (2H, m),

1,77-1,91 (2H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,09 (2H, bs), 4,20 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,22 (2H, s), 7,07 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,56 (3H, bs).

Ejemplo 4

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-4-metoxi-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

(1) A una solución de anhídrido 4-cloroftálico (9,13 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agregó una solución de metóxido de sodio-metanol al 28 % (11,6 ml, 60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y, luego de acidificar la mezcla con ácido clorhídrico 1 N, se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y se agregaron cloruro de oxalilo (5,2 ml, 60 mmol) y N,N-dimetilformamida (3

gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (100 ml). A la solución obtenida se agregó clorhidrato de sarcosinato de sodio (9,22 g, 60 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (100 ml) y se agregó ***una solución etanólica de etóxido de sodio al 20 %*** (27,2 g, 80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el componente eluido anteriormente se concentró para obtener 7-cloro-4-hidroxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo

(2,24 g, 20,9 %) como cristales.

Punto de fusión 109-110° C.

Análisis elemental para $C_{13}H_{12}NO_4Cl$

Calculado: C, 55,43; H, 4,29; N, 4,97.

Hallado: C, 55,54; H, 4,22; N, 5,12.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,68 (3H, s), 4,50 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,25 (1H, s).

El componente eluido después se concentró para obtener 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (2,82 g, 26,4 %) como cristales.

Punto de fusión 110-111° C.

Análisis elemental para $C_{13}H_{12}NO_4Cl$

Calculado: C, 55,43; H, 4,29; N, 4,97.

Hallado: C, 55,49; H, 4,30; N, 5,11.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,68 (3H, s), 4,50 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,63 (1H, dd, J =

1,9, 8,7 Hz), 8,17 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,7 Hz), 11,16 (1H, s).

(2) Una suspensión de 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (1,41 g, 5 mmol), yoduro de metilo (0,47 ml, 7,5 mmol) y carbonato de potasio (1,04 g, 7,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6-cloro-4-metoxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (1,11 g, 75,5 %) como cristales.

Punto de fusión 122-123° C.

Análisis elemental para $C_{14}H_{14}NO_4Cl$

Calculado: C, 56,86; H, 4,77; N, 4,74.

Hallado: C, 56,85; H, 4,76; N, 4,57.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,52 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,49 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,2 Hz),

8,38 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(3) A una solución de 6-cloro-4-metoxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (1,03 g, 3,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y etanol (10 ml) se agregó hidróxido de sodio 1 N (5 ml). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con agitación a 50° C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter dietílico para obtener ácido 6-cloro-4-metoxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (0,72 g, 77,4 %) como cristales.
Punto de fusión 216-217° C.
Análisis elemental para $C_{12}H_{10}NO_4Cl$
Calculado: C, 53,85; H, 3,77; N, 5,23.
Hallado: C, 53,78; H, 3,74; N, 5,03.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,58 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,78

(1H, bs), 7,49 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(4) Se disolvió ácido 6-cloro-4-metoxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (0,67 g, 2,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se agregaron cloruro de oxalilo (0,26 ml, 3 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). La solución obtenida se agregó por goteo a una suspensión de tetrahidroborato de sodio (0,33 g, 8,8 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) a 0 C. La mezcla obtenida se agitó a 0 C durante una hora, y la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 6-cloro-3-hidroximetil-4-metoxi-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (0,42 g, 66,7 %)

como cristales.

Punto de fusión 195-196° C.

Análisis elemental para $C_{12}H_{12}NO_3Cl$

Calculado: C, 56,81; H, 4,77; N, 5,52.

Hallado: C, 56,69; H, 4,88; N, 5,44.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2,70 (1H, bs), 3,71 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,82 (2H, s), 7,40 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(5) A una solución de 6-cloro-3-hidroximetil-4-metoxi-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (0,76 g, 3 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agregó cloruro de tionilo (0,26 ml, 3,6 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 6-cloro-3-clorometil-4-metoxi-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (0,73 g, 90,1 %)

como cristales.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,73 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,80 (2H, s), 7,49 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(6) Una solución de 6-cloro-3-clorometil-4-metoxi-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (0,81 g, 3 mmol) y ftalimida de potasio (0,83 g, 4,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-{(6-cloro-4-metoxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0,59 g, 51,8 %) como cristales.

Punto de fusión 248-249° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{15}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 62,75; H, 3,95; N, 7,32.

Hallado: C, 62,73; H, 3,94; N, 7,32.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,61 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,07 (2H, s), 7,45 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,73-7,88 (5H, m), 8,36 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(7) A una solución de 2-{(6-cloro-4-metoxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0,38 g, 1 mmol) en etanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agregó monohidrato de hidrazina (0,14 ml, 3 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (2 ml), y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol-éter dietílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-4-metoxi-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (0,08 g, 28,6 %) como

cristales.

Punto de fusión 236-237° C.

Análisis elemental para $C_{12}H_{14}N_2O_2Cl_2$

Calculado: C, 49,84; H, 4,88; N, 9,69.

Hallado: C, 49,67; H, 4,71; N, 9,48.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,61 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,24 (2H, s), 7,66 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,75 (3H, bs).

Ejemplo 5

Clorhidrato de 3-(aminometil)-7-cloro-4-metoxi-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 7-cloro-4-metoxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (2))

Punto de fusión 114-115° C.

Análisis elemental para $C_{14}H_{14}NO_4Cl$

Calculado: C, 56,86; H, 4,77; N, 4,74.

Hallado: C, 56,77; H, 4,74; N, 4,64.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,53 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,49 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(2) Ácido 7-cloro-4-metoxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))
Punto de fusión 163-164° C.
Análisis elemental para $C_{12}H_{10}NO_4Cl$
Calculado: C, 53,85; H, 3,77; N, 5,23.
Hallado: C, 53,78; H, 3,74; N, 5,03.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,60 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,66 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,2 Hz).

(3) 7-cloro-3-hidroximetil-4-metoxi-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 151-152° C.

Análisis elemental para $C_{12}H_{12}NO_3Cl$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 55,83; H, 4,88; N, 5,43.

Hallado: C, 55,88; H, 4,84; N, 5,55.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2,57 (1H, bs), 3,73 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,83 (2H, s), 7,59 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(4) 7-cloro-3-clorometil-4-metoxi-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

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

(5) 2-{(7-cloro-4-metoxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

277

Punto de fusión 262-263° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{15}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 62,75; H, 3,95; N, 7,32.

Hallado: C, 62,41; H, 3,91; N, 7,20.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,56 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,02 (2H, s), 7,81-7,86 (6H, m), 8,18 (1H, s).

(6) Clorhidrato de 3-(aminometil)-7-cloro-4-metoxi-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (7))

Punto de fusión 225-226° C.

Análisis elemental para $C_{12}H_{14}N_2O_2Cl_2$

Calculado: C, 49,84; H, 4,88; N, 9,69.

Hallado: C, 49,82; H, 4,88; N, 10,12.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,62 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,23 (2H, d, J = 4,4 Hz), 7,83-7,88 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,72 (3H, bs).

Ejemplo 6

278

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-4-isopropoxi-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6-cloro-4-isopropoxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (2))
Punto de fusión 66-67° C.
Análisis elemental para $C_{16}H_{18}NO_4Cl$
Calculado: C, 59,35; H, 5,60; N, 4,33.
Hallado: C, 59,22; H, 5,56; N, 4,33.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,32 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,52 (3H, s), 4,28-4,40 (1H, m), 4,47 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) Ácido 6-cloro-4-isopropoxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))
Punto de fusión 229-230° C.
Análisis elemental para $C_{14}H_{14}NO_4Cl$

Calculado: C, 56,86; H, 4,77; N, 4,74.

Hallado: C, 56,86; H, 4,79; N, 4,48.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,34 (6H, d, J = 6,2 Hz), 3,60 (3H, s), 4,34-4,46 (1H, m), 7,48 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(3) 6-cloro-3-hidroximetil-4-isopropoxi-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 146-147° C.

Análisis elemental para $C_{14}H_{16}NO_3Cl$

Calculado: C, 59,68; H, 5,72; N, 4,97.

Hallado: C, 59,43; H, 5,70; N, 5,06.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,35 (6H, d, J = 6,2 Hz), 2,34 (1H, bs), 3,74 (3H, s), 4,12-4,24 (1H, m), 4,83 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(4) 2-{(6-cloro-4-isopropoxi-2-metil-1-oxo-1,2-

dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 175-176° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{19}N_2O_4Cl$ $1/2H_2O$

Calculado: C, 62,93; H, 4,80; N, 6,67.

Hallado: C, 62,78; H, 4,65; N, 6,41.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,41 (6H, d, J = 5,8 Hz), 3,60 (3H, s), 4,27-4,39 (1H, m), 5,08 (2H, s), 7,43 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,68-7,90 (5H, m), 8,34 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(5) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-4-isopropoxi-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (7))

Punto de fusión 218-220° C.

Análisis elemental para $C_{14}H_{18}N_2O_2Cl_2$ $1/2H_2O$

Calculado: C, 52,27; H, 5,80; N, 8,71.

Hallado: C, 52,37; H, 5,84; N, 8,70.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 1,34 (6H, d, J = 5,8 Hz), 3,61

(3H, s), 4,21-4,30 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,73 (3H, bs).

Ejemplo 7

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-cloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 4-butoxi-6-cloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (2))

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

(2) Ácido 4-butoxi-6-cloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 160-161° C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{16}NO_4Cl$

Calculado: C, 58,16; H, 5,21; N, 4,52.

Hallado: C, 58,34; H, 5,42; N, 4,58.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,39-1,57 (2H, m), 1,67-1,80 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,95 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(3) 4-butoxi-6-cloro-3-hidroximetil-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 110-111° C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{18}NO_3Cl$

Calculado: C, 60,91; H, 6,18; N, 4,74.

Hallado: C, 61,06; H, 6,09; N, 4,92.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50-1,65 (2H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 2,82 (1H, bs), 3,69 (3H, s), 3,82 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,79 (2H, d, J = 5,4 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,1, 8,5 Hz), 7,54 (1H, d,

J = 2,1 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,5 Hz).

(4) 4-butoxi-6-cloro-3-clorometil-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

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

(5) 2-{(4-butoxi-6-cloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 200-201° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{21}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 65,02; H, 4,98; N, 6,59.

Hallado: C, 64,85; H, 5,07; N, 6,60.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz),

1,40-1,51 (2H, m), 1,70-1,81 (2H, m), 3,52 (3H, s), 3,93 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,03 (2H, s), 7,59 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,87 (4H, s), 8,25 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(6) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-cloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (7))
Punto de fusión 222-223° C.
Análisis elemental para $C_{15}H_{20}N_2O_2Cl_2$ 1/2H_2O
Calculado: C, 60,91; H, 6,13; N, 4,74.
Hallado: C, 61,06; H, 6,09; N, 4,92.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46-1,64 (2H, m), 1,77-1,99 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,23 (2H, bs), 7,65 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,74 (3H, bs).

Ejemplo 8

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-benciloxi-6-cloro-2-

metil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 4-benciloxi-6-cloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (2))
Punto de fusión 114-115° C.
Análisis elemental para $C_{20}H_{18}NO_4Cl$
Calculado: C, 64,61; H, 4,88; N, 3,77.
Hallado: C, 64,67; H, 5,04; N, 4,00.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,54 (3H, s), 3,97 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,03 (2H, s), 7,39-7,54 (6H, m), 7,72 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Ácido 4-benciloxi-6-cloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))
Punto de fusión 226-227° C.
Análisis elemental para $C_{18}H_{14}NO_4Cl$
Calculado: C, 62,89; H, 4,10; N, 4,07.
Hallado: C, 62,84; H, 4,16; N, 4,20.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,61 (3H, s), 5,07 (2H, s), 6,36 (1H, bs), 7,32-7,54 (6H, m), 7,72 (1H, d, J = 1,8Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(3) 4-benciloxi-6-cloro-3-hidroximetil-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 207-208° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{16}NO_3Cl$

Calculado: C, 65,56; H, 4,89; N, 4,25.

Hallado: C, 65,48; H, 4,96; N, 4,39.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,22 (1H, t, J = 5,8Hz), 3,64 (3H, s), 4,52 (2H, d, J = 5,8Hz), 4,96 (2H, s), 7,35-7,48 (6H, m), 7,72 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(4) 4-benciloxi-6-cloro-3-clorometil-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

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

(5) 2-{(4-benciloxi-6-cloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 243-244° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{19}N_2O_4Cl$ H_2O

Calculado: C, 65,48; H, 4,44; N, 5,87.

Hallado: C, 65,27; H, 4,22; N, 5,99.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,48 (3H, s), 5,06 (4H, s), 7,38-7,64 (7H, m), 7,85 (4H, s), 8,25 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(6) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-benciloxi-6-cloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (7))

Punto de fusión 221-223° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{18}N_2O_2Cl_2$ $1/2H_2O$

Calculado: C, 52,95; H, 6,22; N, 8,23.

Hallado: C, 53,21; H, 6,25; N, 8,28.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,62 (3H, s), 4,25 (2H, s), 5,02 (2H, s), 7,42-7,52 (7H, m), 7,59-7,69 (4H, m), 8,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,72 (3H, bs).

Ejemplo 9

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-(2-quinolinilmetoxi)-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6-cloro-2-metil-1-oxo-4-(2-quinolinilmetoxi)-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (2))

Punto de fusión 164-165° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{19}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 65,33; H, 4,53; N, 6,62.

Hallado: C, 65,29; H, 4,52; N, 6,33.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,56

(3H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,33 (2H, s), 7,52 (1H, dd, J = 1,9, 8,6 Hz), 7,55-7,63 (1H, m), 7,72-7,82 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,93 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Ácido 6-cloro-2-metil-1-oxo-4-(2-quinolinilmetoxi)-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 268-268° C.

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

(3) 6-cloro-3-hidroximetil-2-metil-4-(2-quinolinilmetoxi)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 206-207° C.

290

Análisis elemental para $C_{21}H_{17}N_2O_3Cl$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 65,46; H, 4,58; N, 7,27.

Hallado: C, 65,40; H, 4,47; N, 7,23.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,78 (3H, s), 4,80 (2H, s), 5,27 (2H, s), 7,42 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,57-7,93 (5H, m), 8,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(4) 6-cloro-3-clorometil-2-metil-4-(2-quinolinilmetoxi)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

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

(5) 2-{(6-cloro-2-metil-1-oxo-4-(2-quinolinilmetoxi)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con

291

el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 249-250° C.

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

(6) Diclorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-(2-quinolinilmetoxi)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (7))

Punto de fusión 236° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{20}N_3O_2Cl_3$ 1/4H_2O

Calculado: C, 55,16; H, 4,52; N, 9,19.

Hallado: C, 55,29; H, 4,54; N, 9,12.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,65 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,44 (2H, s), 7,67 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,96 (1H, t, J = 7,3 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,15-8,20 (2H, m), 8,30 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,75 (1H, d,

J = 8,4 Hz), 8,87 (3H, bs).

Ejemplo 10

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-(2-feniletoxi)-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6-cloro-2-metil-1-oxo-4-(2-feniletoxi)-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

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

(2) Ácido 6-cloro-2-metil-1-oxo-4-(2-feniletoxi)-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))
Punto de fusión 168-169° C.
Análisis elemental para $C_{19}H_{16}NO_4Cl$

Calculado: C, 63,78; H, 4,51; N, 3,91.

Hallado: C, 63,73; H, 4,56; N, 3,86.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,06 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,43 (3H, s), 4,16 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 2,0 Hz), 7,28-7,36 (5H, m), 7,58 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(3) 6-cloro-3-hidroximetil-2-metil-4-(2-feniletoxi)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 170-171° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{18}NO_3Cl$

Calculado: C, 66,38; H, 5,28; N, 4,07.

Hallado: C, 66,18; H, 5,20; N, 3,93.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2,08 (1H, bs), 3,14 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,67 (3H, s), 4,08 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,59 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,26-7,43 (7H, m), 8,27 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(4) 6-cloro-3-clorometil-2-metil-4-(2-

feniletoxi)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

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

(5) 2-{(6-cloro-2-metil-1-oxo-4-(2-feniletoxi)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 219-220° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{21}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 68,57; H, 4,48; N, 5,92.

Hallado: C, 68,29; H, 4,54; N, 5,97.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,06 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,49 (3H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,96 (2H, s), 7,19-7,30 (6H, m), 7,52 (1H, dd, J = 2,2, 8,6 Hz), 7,89 (4H, s), 8,19 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(6) (6-cloro-2-metil-1-oxo-4-(2-feniletoxi)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 163-164° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{27}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 65,08; H, 6,14; N, 6,32.

Hallado: C, 65,16; H, 6,32; N, 6,15.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,47 (9H, s), 3,15 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,59 (3H, s), 4,04 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,34 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,60 (1H, bs), 7,27-7,41 (7H, m), 8,29 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(7) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-(2-feniletoxi)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 200-201° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{20}N_2O_2Cl_2$ $3/4H_2O$

Calculado: C, 58,10; H, 5,52; N, 7,13.

Hallado: C, 58,23; H, 5,77; N, 7,11.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,16 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,58 (3H, s), 4,11 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,25 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,29-7,45 (5H, m), 7,58 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,68 (3H, bs).

Ejemplo 11

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-(1-naftilmetoxi)-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6-cloro-2-metil-4-(1-naftilmetoxi)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))
Punto de fusión 158-159° C.
Análisis elemental para $C_{24}H_{20}NO_4Cl$
Calculado: C, 68,33; H, 4,78; N, 3,32.
Hallado: C, 68,25; H, 4,559; N, 3,21.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,53 (3H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,50 (2H, s), 7,45-

7,63 (5H, m), 7,68 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,87-7,95 (2H, m), 8,09-8,14 (1H, m), 8,39 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Ácido 6-cloro-2-metil-4-(1-naftilmetoxi)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))
Punto de fusión 166-167° C.
Análisis elemental para $C_{22}H_{16}NO_4Cl$
Calculado: C, 67,10; H, 4,10; N, 3,56.
Hallado: C, 66,93; H, 3,95; N, 3,49.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,50 (3H, s), 5,49 (2H, s), 7,51-7,68 (6H, m), 7,96-8,04 (2H, m), 8,20-8,28 (2H, m).

(3) 6-cloro-3-hidroximetil-2-metil-4-(1-naftilmetoxi)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))
Punto de fusión 202-203° C.
Análisis elemental para $C_{22}H_{18}NO_3Cl$
Calculado: C, 69,57; H, 4,78; N, 3,69.
Hallado: C, 69,18; H, 5,11; N, 3,61.

298

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

(4) 6-cloro-3-clorometil-2-metil-4-(1-naftilmetoxi)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

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

(5) 2-{(6-cloro-2-metil-4-(1-naftilmetoxi)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))
Punto de fusión 211-212° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,49 (3H, s), 5,09 (2H, s), 5,58 (2H, s), 7,45-7,68 (6H, m), 7,84 (4H, s), 7,91-

8,01 (2H, m), 8,14-8,19 (1H, m), 8,23 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(6) (6-cloro-2-metil-4-(1-naftilmetoxi)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 205-206° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{27}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 67,71; H, 5,68; N, 5,85.

Hallado: C, 67,50; H, 5,90; N, 5,70.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,37 (9H, s), 3,14 (1H, bs), 3,45 (3H, s), 4,02 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,44 (2H, s), 7,29 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,41-7,51 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,55-7,69 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,91-7,95 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(7) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-(1-naftilmetoxi)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del

ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 226-227° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{20}N_2O_2Cl_2$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 62,94; H, 4,92; N, 6,67.

Hallado: C, 63,01; H, 4,79; N, 6,59.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,65 (3H, s), 4,29 (2H, d, J = 4,2 Hz), 5,55 (2H, s), 7,52-7,78 (6H, m), 7,98-8,06 (2H, m), 8,22-8,30 (2H, m), 8,81 (3H, bs).

Ejemplo 12

Clorhidrato de 3-(aminometil)-7-cloro-2-metil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) A una solución de 7-cloro-4-hidroxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 5 (1)) (2,82 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agregó hidruro de sodio (0,48 g, 12 mmol) (60 % en aceite) a 0 C y la mezcla se agitó a 0 C durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se agregó N-

feniltrifluorometansulfonimida (4,29 g, 12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 7-cloro-2-metil-1-oxo-4-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (2,95 g, 71,4 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,45 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,61 (3H, s), 4,49 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,75-7,76 (2H, m), 8,44-8,45 (1H, m).

(2) Una mezcla de 7-cloro-2-metil-1-oxo-4-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (2,90 g, 7 mmol), ácido fenilborónico (1,02 g, 8,4 mmol) y carbonato de sodio (1,85 g, 17,5 mmol) en tolueno (20 ml), etanol (4 ml) y agua (4 ml) se agitó en una atmósfera de

argón a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,46 g, 4 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento en una atmósfera de argón durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 7-cloro-2-metil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (1,70 g, 71,1 %) como cristales.

Punto de fusión 152-153° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,62 (3H, s), 4,02 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,8 Hz), 7,28-7,33 (2H, m), 7,41-7,53 (4H, m), 8,48 (1H, d, J = 2,2 Hz).

(3) Ácido 7-cloro-2-metil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de

acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 261-262° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,68 (3H, s), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,32-7,51 (6H, m), 8,45 (1H, d, J = 2,2 Hz).

(4) 7-cloro-3-hidroximetil-2-metil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 199-200° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{14}NO_2Cl$

Calculado: C, 68,12; H, 4,71; N, 4,67.

Hallado: C, 68,25; H, 4,71; N, 4,49.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2,17 (1H, t, J = 5,5 Hz), 3,82 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26-7,33 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,45-7,54 (3H, m), 8,39 (1H, d, J = 2,2 Hz).

(5) 7-cloro-3-clorometil-2-metil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

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

(6) 2-{(7-cloro-2-metil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 241-242° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{17}N_2O_3Cl$

Calculado: C, 70,01; H, 4,00; N, 6,53.

Hallado: C, 69,69; H, 4,13; N, 6,56.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,61 (3H, s), 4,76 (2H, s), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26-7,31 (2H, m), 7,40-7,43 (3H, m), 7,66 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,74-7,83 (4H, m), 8,23 (1H, d, J = 2,2 Hz).

(7) Clorhidrato de 3-(aminometil)-7-cloro-2-metil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (7))

Punto de fusión 242-243° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{16}N_2OCl_2$ 1/2H_2O

Calculado: C, 59,31; H, 4,98; N, 8,14.

Hallado: C, 59,50; H, 4,97; N, 8,14.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,72 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,37-7,41 (2H, m), 7,56-7,59 (3H, m), 7,72 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,65 (3H, bs).

Ejemplo 13

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-propoxi-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6-cloro-2-metil-4-propoxi-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,08 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,76-1,89 (2H, m), 3,51 (3H, s), 3,93 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,48 (2H, q, J = 7,2 Hz),

7,49 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) Ácido 6-cloro-2-metil-1-oxo-4-propoxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 164-165° C.

Análisis elemental para $C_{14}H_{14}NO_4Cl$

Calculado: C, 56,86; H, 4,77; N, 4,74.

Hallado: C, 56,82; H, 4,70; N, 4,52.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,08 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,77-1,95 (2H, m), 3,65 (3H, s), 3,97 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,67 (1H, bs), 8,31 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(3) 6-cloro-3-hidroximetil-2-metil-4-propoxi-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 95,5-96,5° C.

Análisis elemental para $C_{14}H_{16}NO_3Cl$

Calculado: C, 59,68; H, 5,72; N, 4,97.

Hallado: C, 59,38; H, 5,69; N, 4,87.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,14 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,79-1,93 (2H, m), 2,89 (1H, bs), 3,69 (3H, s), 3,79 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,79 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 3,8, 8,6 Hz).

(4) 6-cloro-3-clorometil-2-metil-4-propoxi-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

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

(5) 2-{(6-cloro-2-metil-4-propoxi-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 193-194° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{19}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 64,31; H, 4,66; N, 6,82.

Hallado: C, 63,96; H, 4,51; N, 6,48.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,72-1,86 (2H, m), 3,51 (3H, s), 3,90 (2H, t, J = 6,7 Hz), 5,03 (2H, s), 7,59 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,86 (4H, s), 8,24 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(6) (6-cloro-2-metil-4-propoxi-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 104-105° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{25}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 59,92; H, 6,62; N, 7,36.

Hallado: C, 59,87; H, 6,34; N, 7,23.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (9H, s), 1,85-1,96 (2H, m), 3,62 (3H, s), 3,80 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,53 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,77 (1H, bs),

7,43 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(7) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-propoxi-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))
Punto de fusión 226-227° C.
Análisis elemental para $C_{14}H_{18}N_2O_2Cl_2$ $1/2H_2O$
Calculado: C, 51,55; H, 5,87; N, 8,59.
Hallado: C, 51,61; H, 6,13; N, 8,44.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 1,09 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,79-1,93 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,88 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,24 (2H, s), 7,66 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,78 (3H, bs).

Ejemplo 14

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-4-ciclopentilmetoxi-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6-cloro-4-ciclopentilmetoxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

Punto de fusión 89-90° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{22}NO_4Cl$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 61,96; H, 6,15; N, 3,80.

Hallado: C, 61,91; H, 6,03; N, 3,93.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,33-1,43 (2H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,61-1,72 (4H, m), 1,89-1,93 (2H, m), 2,32-2,47 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,85 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,47 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) Ácido 6-cloro-4-ciclopentilmetoxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 191-192° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{18}NO_4Cl$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 60,00; H, 5,48; N, 4,12.

Hallado: C, 60,20; H, 5,28; N, 4,09.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 1,33-1,46 (2H, m), 1,58-1,60 (4H, m), 1,71-1,86 (2H, m), 2,30-2,45 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,82 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,6 Hz)

(3) 6-cloro-4-ciclopentilmetoxi-3-hidroximetil-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 127-128° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{20}NO_3Cl$ 1/4H_2O

Calculado: C, 62,57; H, 6,33; N, 4,29.

Hallado: C, 62,61; H, 6,21; N, 4,23.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,35-1,51 (2H, m), 1,61-1,74 (4H, m), 1,84-1,97 (2H, m), 2,36-2,51 (1H, m), 3,71 (5H, s), 4,81 (2H, d, J = 5,0 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(4) 6-cloro-3-clorometil-4-ciclopentilmetoxi-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,36-1,71 (6H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 2,37-2,57 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,87 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,80 (2H, s), 7,48 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(5) 2-{(6-cloro-4-ciclopentilmetoxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 204-205° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{23}N_2O_4Cl$ 3/4H_2O

Calculado: C, 64,65; H, 5,32; N, 6,03.

Hallado: C, 64,85; H, 5,08; N, 6,09.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 1,23-1,63 (6H, m), 1,72-1,84 (2H, m), 2,33-2,46 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,83 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,82-7,91 (4H, m), 8,37 (1H, d, J =

8,8 Hz).

(6) (6-cloro-4-ciclopentilmetoxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 161-162° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{29}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 62,77; H, 6,94; N, 6,66.

Hallado: C, 62,49; H, 7,15; N, 6,60.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,26-1,44 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,60-1,71 (4H, m), 1,87-1,99 (2H, m), 2,38-2,53 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,72 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 7,66 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(7) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-4-ciclopentilmetoxi-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 217-219° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{22}N_2O_2Cl_2$ $1/2H_2O$

Calculado: C, 55,74; H, 6,33; N, 7,65.

Hallado: C, 55,75; H, 6,32; N, 7,69.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 1,37-1,68 (6H, m), 1,81-1,93 (2H, m), 2,39-2,54 (1H, m), 3,61 (3H, s), 3,80 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,24 (2H, d, J = 5,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,77 (3H, bs).

Ejemplo 15

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-(4-nitrofenoxi)-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6-cloro-2-metil-4-(4-nitrofenoxi)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (2))

Punto de fusión 184-185° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{15}N_2O_6Cl$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 56,66; H, 3,75; N, 6,95.

Hallado: C, 56,70; H, 3,85; N, 6,81.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,12 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,60 (3H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,05 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 8,24 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Ácido 6-cloro-2-metil-4-(4-nitrofenoxi)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))
Punto de fusión 240-241° C.
Análisis elemental para $C_{17}H_{11}N_2O_6Cl$ 1/2AcOEt
Calculado: C, 54,49; H, 3,61; N, 6,69.
Hallado: C, 54,63; H, 3,64; N, 6,69.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,51 (3H, s), 7,28 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,22 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(3) 6-cloro-3-hidroximetil-2-metil-4-(4-nitrofenoxi)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de

acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 249-250° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{13}N_2O_5Cl$

Calculado: C, 56,60; H, 3,63; N, 7,77.

Hallado: C, 56,68; H, 3,83; N, 7,65.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,80 (3H, s), 4,35 (1H, bs), 4,64 (2H, d, J = 5,2 Hz), 7,07 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,22 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(4) 6-cloro-3-clorometil-2-metil-4-(4-nitrofenoxi)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,79 (3H, s), 4,65 (2H, s), 7,06 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 1,8, 8,8 Hz), 8,24 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(5) 2-{(6-cloro-2-metil-4-(4-nitrofenoxi)-1-oxo-

1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 257-258° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{16}N_3O_6Cl$

Calculado: C, 61,30; H, 3,29; N, 8,58.

Hallado: C, 61,10; H, 3,38; N, 8,41.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,81 (3H, s), 4,94 (2H, s), 6,92 (2H, d, J = 9,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,60-7,72 (5H, m), 7,88 (2H, d, J = 9,4 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(6) [6-cloro-2-metil-4-(4-nitrofenoxi)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 198-199° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{22}N_3O_6Cl$

Calculado: C, 57,46; H, 4,82; N, 9,14.

Hallado: C, 57,44; H, 4,80; N, 9,25.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,41 (9H, s), 3,70 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,64 (1H, bs), 7,03 (2H, d, J = 9,4 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,24 (2H, d, J = 9,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(7) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-(4-nitrofenoxi)-1(2H)-isoquinolinona

(sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 242-243° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{15}N_3O_4Cl_2$ 1/4H_2O

Calculado: C, 50,95; H, 3,90; N, 10,49.

Hallado: C, 51,05; H, 3,92; N, 10,23.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,68 (3H, s), 4,08 (2H, bs), 7,35 (2H, d, J = 9,4Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,26 (2H, d, J = 9,4Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,83 (3H, bs).

Ejemplo 16

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

(1) A una solución de 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 5 (1)) (8,45 g, 30 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se agregó hidruro de sodio (1,44 g, 36 mmol) (60 % en aceite) a 0 C y la mezcla se agitó a 0 C durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se agregó N-feniltrifluorometansulfonimida (12,86 g, 36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6-cloro-2-metil-1-oxo-4-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (8,54 g, 68,8 %) como cristales.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,60 (3H, s), 4,49 (2H, q, J = 7,0Hz), 7,60 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) 6-cloro-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 12 (2))

Punto de fusión 135-136° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{18}NO_4Cl$

Calculado: C, 64,61; H, 4,88; N, 3,77.

Hallado: C, 64,81; H, 4,87; N, 3,57.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,59 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,07 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,232 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(3) Ácido 6-cloro-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado

321

de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 242-243° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{14}NO_4Cl$

Calculado: C, 62,89; H, 4,10; N, 4,07.

Hallado: C, 63,06; H, 4,18; N, 4,01.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,52 (3H, s), 3,83 (3H, s), 7,04 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,2, 8,6 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(4) 6-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-hidroximetil-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 187-188° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{16}NO_3Cl$

Calculado: C, 65,56; H, 4,89; N, 4,25.

Hallado: C, 65,62; H, 5,04; N, 4,09.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2,26 (1H, bs), 3,80 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,47 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,01-7,06 (3H, m), 7,18-7,25 (3H, m), 7,35 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz),

8,33 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(5) 6-cloro-3-clorometil-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,82 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,41 (2H, s), 7,03-7,08 (3H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,42 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(6) 2-{(6-cloro-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 207-208° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{19}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 68,05; H, 4,17; N, 6,10.

Hallado: C, 68,24; H, 4,25; N, 5,96.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,58 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,77 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,98 (2H, d, J

= 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,75-7,85 (4H, m), 8,29 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(7) {6-cloro-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 187-188° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{25}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 64,41; H, 5,88; N, 6,53.

Hallado: C, 64,72; H, 5,96; N, 6,51.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,43 (9H, s), 3,69 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,21 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,65 (1H, bs), 6,95 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 249-250° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{18}N_2O_2Cl_2$

Calculado: C, 59,19; H, 4,97; N, 7,67.

Hallado: C, 59,23; H, 4,81; N, 7,30.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,71 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,95 (2H, bs), 6,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,66 (3H, bs).

Ejemplo 17

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6-cloro-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 12 (2))

Punto de fusión 146-147° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{18}NO_4Cl$

Calculado: C, 64,61; H, 4,88; N, 3,77.

Hallado: C, 64,55; H, 4,84; N, 3,69.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,60 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,06 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,84-7,09 (3H, m), 7,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) Ácido 6-cloro-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 212-213° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{14}NO_4Cl$

Calculado: C, 62,89; H, 4,10; N, 4,07.

Hallado: C, 63,14; H, 4,22; N, 3,90.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,52 (3H, s), 3,78 (3H, s), 6,90-6,94 (2H, m), 7,03-7,07 (2H, m), 7,44 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,6 Hz)

(3) 6-cloro-4-(3-metoxifenil)-3-hidroximetil-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 127-128° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{16}NO_3Cl$

Calculado: C, 65,56; H, 4,89; N, 4,25.

Hallado: C, 65,72; H, 5,14; N, 4,04.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2,00 (1H, bs), 3,81 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,47 (2H, s), 6,82-6,89 (2H, m), 6,99-7,04 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 2,1, 8,6 Hz), 7,43 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(4) 6-cloro-3-clorometil-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,82 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,40 (2H, s), 6,88-6,92 (1H, m), 7,01-7,07 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,45 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,42 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(5) 2-{(6-cloro-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 184-185° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{19}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 68,05; H, 4,17; N, 6,10.

Hallado: C, 67,69; H, 4,40; N, 5,82.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,61 (3H, s), 3,63 (3H, s), 4,78 (2H, s), 6,08-6,84 (3H, m), 6,90-6,95 (1H, m), 7,33 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,74-7,84 (4H, m), 8,30 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(6) {6-cloro-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 231-232° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{25}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 64,41; H, 5,88; N, 6,53.

Hallado: C, 64,25; H, 5,49; N, 6,34.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,43 (9H, s), 3,70 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,21-4,23 (2H, m), 4,60 (1H, bs), 6,77-6,84 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,99-7,05 (1H, m), 7,35-7,48 (2H, m), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(7) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))
Punto de fusión 237-238° C.
Análisis elemental para $C_{18}H_{18}N_2O_2Cl_2$ 1/2H_2O
Calculado: C, 57,77; H, 5,12; N, 7,67.
Hallado: C, 57,62; H, 5,23; N, 7,40.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,71 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,92-3,98 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,01 (1H, bs), 7,11 (1H, dd, J = 2,6, 8,1 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 7,5, 8,1 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,63 (3H, bs).

Ejemplo 18

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-4-(4-hidroxifenil)-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

(1) A una solución de 2-{[6-cloro-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 16 (7)) (0,92 g, 2 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó tribromuro de boro (0,76 ml, 36 mmol) a 0 C y la mezcla se agitó a 0°C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener 2-{[6-cloro-4-(4-hidroxifenil)-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0,83 g, 94,3 %) como cristales.

Punto de fusión 307-308° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{17}N_2O_4Cl\ H_2O$

Calculado: C, 64,87; H, 4,14; N, 6,05.

Hallado: C, 64,44; H, 3,88; N, 5,66.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,67 (3H, s), 4,76 (2H, s), 6,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,75-7,85 (4H, m), 8,28 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,60 (1H, s).

(2) 4-{3-{{(ter-butoxicarbonil)amino}metil}-6-cloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}-fenilcarbonato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 195-196° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{31}N_2O_6Cl$

Calculado: C, 62,97; H, 6,07; N, 5,44.

Hallado: C, 63,02; H, 6,28; N, 5,34.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,41 (9H, s), 1,61 (9H, s), 3,69 (3H, s), 4,20 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,62 (1H, bs), 6,92 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,24-7,40 (5H, m), 8,35 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(3) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-4-(4-hidroxifenil)-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

(sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 253-254° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{16}N_2O_2Cl_2$

Calculado: C, 58,13; H, 4,59; N, 7,98.

Hallado: C, 57,99; H, 4,57; N, 7,88.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,70 (3H, s), 3,97 (2H, bs), 6,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,62 (3H, bs), 9,89 (1H, bs).

Ejemplo 19

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-4-(3-hidroxifenil)-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 2-{[6-cloro-4-(3-hidroxifenil)-2-metil-1-oxo-

1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 18 (1))

Punto de fusión 297-298° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{17}N_2O_4Cl$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 66,82; H, 4,00; N, 6,23.

Hallado: C, 66,52; H, 4,34; N, 5,85.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,58 (3H, s), 4,73 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,82 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,65-6,70 (2H, m), 6,76-6,80 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,75-7,85 (4H, m), 8,29 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,57 (1H, s).

(2) {6-cloro-4-(3-hidroxifenil)-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 244-245° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{23}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 63,69; H, 5,59; N, 6,75.

Hallado: C, 63,76; H, 5,75; N, 6,52.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,44 (9H, s), 3,69 (3H, s), 4,23 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,86 (1H, bs), 6,69-6,75 (2H, m), 6,95-7,00 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,87 (1H, s).

(3) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-4-(3-hidroxifenil)-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

(sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 277° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{16}N_2O_2Cl_2$

Calculado: C, 58,13; H, 4,59; N, 7,98.

Hallado: C, 57,96; H, 4,66; N, 8,01.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,69 (3H, s), 3,97 (2H, bs), 6,78-6,81 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,94-6,99 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,60 (3H, bs), 9,87 (1H, bs).

Ejemplo 20

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6-cloro-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 12 (2))

Punto de fusión 159-160° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{15}NO_3ClF$

Calculado: C, 63,43; H, 4,20; N, 3,89.

Hallado: C, 63,56; H, 3,96; N, 3,66.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,59 (3H, s), 4,07 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,12 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,17-7,21 (2H, m), 7,27-7,347 (2H, m), 7,48 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) Ácido 6-cloro-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 239-240° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{11}NO_3ClF$

Calculado: C, 61,55; H, 3,34; N, 4,22.

Hallado: C, 61,82; H, 3,52; N, 4,02.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,52 (3H, s), 6,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,30-7,45 (4H, m), 7,63 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(3) 6-cloro-4-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 167-168° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{13}NO_2ClF$

Calculado: C, 64,26; H, 4,12; N, 4,41.

Hallado: C, 64,33; H, 4,08; N, 4,36.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2,08 (1H, bs), 3,81 (3H, s), 4,45 (2H, d, J = 5,2 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,17-7,33 (4H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(4) 6-cloro-3-clorometil-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,82 (3H, s), 4,37 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,20-7,37 (4H, m), 7,45 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(5) 2-{[6-cloro-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 190-191° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{16}N_2O_3ClF$

Calculado: C, 67,20; H, 3,61; N, 6,27.

Hallado: C, 67,40; H, 3,42; N, 6,24.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,61 (3H, s), 4,75 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,23-7,39 (4H, m), 7,57 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,76-7,85 (4H, m), 7,86 (4H, s), 8,31 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(6) {6-cloro-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 206-207° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{22}N_2O_3ClF$

Calculado: C, 63,39; H, 5,32; N, 6,72.

Hallado: C, 63,56; H, 5,27; N, 6,61.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,44 (9H, s), 3,69 (3H, s), 4,19 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,67 (1H, bs), 6,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,22-7,27 (4H, m), 7,38 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(7) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 277-278° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{15}N_2OCl_2F$

Calculado: C, 57,81; H, 4,28; N, 7,93.

Hallado: C, 57,98; H, 4,29; N, 7,84.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,71 (3H, s), 3,92 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,37-7,46 (4H, m), 7,62 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,73 (3H, bs).

Ejemplo 21

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6-cloro-2-metil-1-oxo-4-(4-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 12 (2))
Punto de fusión 170-171° C.
Análisis elemental para $C_{20}H_{15}NO_3ClF_3$
Calculado: C, 58,62; H, 3,69; N, 3,40.
Hallado: C, 58,83; H, 3,71; N, 3,22.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,93 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,60 (3H, s), 4,05 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,46 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,50 (1H, dd, J =

2,0, 8,4 Hz), 7,75 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Ácido 6-cloro-2-metil-1-oxo-4-(4-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 285-286° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{11}NO_3ClF_3$

Calculado: C, 56,63; H, 2,90; N, 3,67.

Hallado: C, 56,73; H, 2,68; N, 3,49.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,53 (3H, s), 6,99 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(3) 6-cloro-3-hidroximetil-2-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 219-220° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{13}NO_2ClF_3$

340

Calculado: C, 58,79; H, 3,56; N, 3,81.

Hallado: C, 58,94; H, 3,52; N, 3,65.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2,13 (1H, bs), 3,82 (3H, s), 4,43 (2H, d, J = 5,0 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,47 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,80 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(4) 6-cloro-3-clorometil-2-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,83 (3H, s), 4,33 (2H, s), 6,91 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 7,50 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,83 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(5) 2-{(6-cloro-2-metil-1-oxo-4-(4-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 236-237° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{16}N_2O_3ClF_3$

Calculado: C, 62,85; H, 3,25; N, 5,64.

Hallado: C, 62,92; H, 3,07; N, 5,52.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,62 (3H, s), 4,76 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,54 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 7,73-7,84 (6H, m), 8,32 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(6) {6-cloro-2-metil-1-oxo-4-(4-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}-metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 193-194° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{22}N_2O_3ClF_3$

Calculado: C, 59,17; H, 4,75; N, 6,00.

Hallado: C, 59,35; H, 4,76; N, 5,92.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,43 (9H, s), 3,70 (3H, s), 4,16 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,67 (1H, bs), 6,82 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,42 (2H, d,

J = 7,9 Hz), 7,81 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(7) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 261-262° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{15}N_2OCl_2F_3$ 1/2H_2O

Calculado: C, 52,44; H, 3,91; N, 6,80.

Hallado: C, 52,57; H, 4,09; N, 7,02.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,71 (3H, s), 3,90 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,70 (3H, bs).

Ejemplo 22

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6,7-dicloro-2-metil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6,7-dicloro-4-hidroxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (1))

Punto de fusión 127-128° C.

Análisis elemental para $C_{13}H_{11}NO_4Cl_2$

Calculado: C, 49,39; H, 3,51; N, 4,43.

Hallado: C, 49,31; H, 3,50; N, 4,36.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,68 (3H, s), 4,51 (2H, q, J = 7,2 Hz), 8,21 (1H, s), 8,51 (1H, bs), 11,17 (1H, s).

(2) 6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-4-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 12 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,60 (3H, s), 4,49 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,86 (1H, s), 8,53 (1H, s).

(3) 6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-4-fenil-1,2-

dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 12 (2))

Punto de fusión 288-289° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{15}NO_3Cl_2$

Calculado: C, 60,65; H, 4,02; N, 3,72.

Hallado: C, 60,96; H, 4,04; N, 3,62.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,60 (3H, s), 4,02 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,28-7,32 (3H, m), 7,45-7,48 (3H, m), 8,57 (1H, s).

(4) Ácido 6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 261-262° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,68 (3H, s), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,32-7,51 (6H, m), 8,45 (1H, d, J = 2,2 Hz).

(5) 6,7-dicloro-3-hidroximetil-2-metil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el

método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 211-212° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{13}NO_2Cl_2$

Calculado: C, 61,10; H, 3,92; N, 4,19.

Hallado: C, 61,21; H, 3,80; N, 4,12.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2,22 (1H, t, J = 5,8 Hz), 3,81 (3H, s), 4,45 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,09 (1H, s), 7,27-7,33 (2H, m), 7,48-7,56 (3H, m), 8,47 (1H, s).

(6) 6,7-dicloro-3-clorometil-2-metil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,82 (3H, s), 4,36 (2H, s), 7,11 (1H, s), 7,31-7,34 (2H, m), 7,49-7,56 (3H, m), 8,57 (1H, s).

(7) 2-{(6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 234-235° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{16}N_2O_3Cl_2$

Calculado: C, 64,81; H, 3,48; N, 6,05.

Hallado: C, 64,68; H, 3,56; N, 5,86.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,61 (3H, s), 4,76 (2H, s), 6,94 (1H, s), 7,28-7,32 (2H, m), 7,41-7,48 (3H, m), 8,40 (1H, s).

(8) {6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 226-227° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{22}N_2O_3Cl_2$

Calculado: C, 60,98; H, 5,12; N, 6,46.

Hallado: C, 61,10; H, 5,30; N, 6,37.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,43 (9H, s), 3,70 (3H, s), 4,19 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,77 (1H, bs), 7,02 (1H, s), 7,22-7,27 (2H, m), 7,49-7,53 (3H, m), 8,47 (1H, s).

(9) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6,7-dicloro-2-metil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (7))

Punto de fusión 266-267° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{15}N_2OCl_3$

Calculado: C, 55,23; H, 4,09; N, 7,58.

Hallado: C, 55,40; H, 4,21; N, 7,33.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,72 (3H, s), 3,93 (2H, bs), 6,99 (1H, s), 7,39-7,44 (2H, m), 7,55-7,64 (3H, m), 8,43 (1H, s), 8,73 (3H, bs).

Ejemplo 23

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-(3-nitrofenil)-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6-cloro-2-metil-1-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 12 (2))

Punto de fusión 211-212° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{15}N_2O_5Cl$

Calculado: C, 59,00; H, 3,91; N, 7,24.

Hallado: C, 59,13; H, 3,86; N, 7,32.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,61 (3H, s), 4,09 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,68-7,71 (2H, m), 8,23-8,25 (1H, m), 8,32-8,38 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) Ácido 6-cloro-2-metil-1-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 259-260° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,54 (3H, s), 7,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,82-7,85 (2H, m), 8,19-8,21 (1H, m), 8,33-8,39 (2H, m).

(3) 6-cloro-3-hidroximetil-2-metil-4-(3-nitrofenil)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 227-228° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{13}N_2O_4Cl$ $1/2H_2O$

Calculado: C, 57,72; H, 3,99; N, 7,92.

Hallado: C, 57,96; H, 3,88; N, 7,63.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,85 (3H, s), 4,34 (2H, d, J = 3,2 Hz), 4,80 (1H, bs), 6,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,69-7,73 (2H, m), 8,27-8,38 (2H, m), 8,43 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(4) 6-cloro-3-clorometil-2-metil-4-(3-nitrofenil)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3,84 (3H, s), 4,32 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,73-7,79 (2H, m), 8,25-8,26 (1H, m), 8,39-8,43 (1H, m), 8,46 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(5) 2-{(6-cloro-2-metil-1-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método

similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 246-247° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{16}N_3O_5Cl$

Calculado: C, 63,37; H, 3,40; N, 8,87.

Hallado: C, 63,14; H, 3,33; N, 8,50. .

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,65 (3H, s), 4,71 (1H, d, J = 16,3 Hz), 4,80 (1H, d, J = 16,3 Hz), 6,79 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,69-7,84 (5H, m), 8,13-8,14 (1H, m), 8,23-8,29 (4H, m), 8,33 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(6) {6-cloro-2-metil-1-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 231-232° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{22}N_3O_5Cl$

Calculado: C, 59,53; H, 5,00; N, 9,47.

Hallado: C, 59,51; H, 5,01; N, 9,25.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,42 (9H, s), 3,71 (3H, s),

4,14-4,17 (2H, m), 4,81 (1H, bs), 6,77 (1H, s), 7,18-7,23 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,17 (1H, s), 8,36-8,42 (2H, m).

(7) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-(3-nitrofenil)-1(2H)-isoquinolinona
(sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))
Punto de fusión 263-264° C.
Análisis elemental para $C_{17}H_{15}N_3O_3Cl_2$
Calculado: C, 53,70; H, 3,98; N, 11,05.
Hallado: C, 53,56; H, 4,09; N, 10,95.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,71 (3H, s), 3,83-3,93 (2H, m), 36,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,82-7,93 (2H, m), 8,23-8,25 (1H, m), 8,35 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,39-8,44 (1H, m), 8,66 (3H, bs).

Ejemplo 24

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(3-aminofenil)-6-cloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

(1) {6-cloro-2-metil-1-oxo-4-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 23 (6))

Se agregaron 0,89 g (2 mmol) a una solución acuosa (10 ml) de carbonato de potasio (2,90 g, 21 mmol) e hidrosulfito de sodio (2,44 g, 14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener {4-(3-aminofenil)-6-cloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}-metilcarbamato de ter-butilo (0,48 g, 58,5 %) como cristales.

Punto de fusión 157-158° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,43 (9H, s), 3,69 (3H, s), 4,22

(2H, d, J = 5,6 Hz), 4,65 (1H, bs), 6,54-6,62 (1H, m), 6,76-6,83 (1H, m), 6,90-7,03 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 7,34-7,45 (2H, m), 8,35 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(3-aminofenil)-6-cloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 255° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{18}N_3OCl_3$ 1/2H_2O

Calculado: C, 51,60; H, 4,84; N, 10,62.

Hallado: C, 51,76; H, 4,64; N, 10,29.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3,70 (3H, s), 3,91 (2H, bs), 6,87-6,93 (2H, m), 7,38-7,46 (1H, m), 7,57-7,75 (3H, m), 8,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,73-8,87 (6H, m).

Ejemplo 25

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-cloro-2-propil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6-cloro-4-hidroxi-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))

Punto de fusión 61-62° C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{16}NO_4Cl$

Calculado: C, 58,16; H, 5,21; N, 4,52.

Hallado: C, 58,22; H, 5,28; N, 4,45.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,69-1,84 (2H, m), 4,17-4,24 (2H, m), 4,51 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 2,2, 8,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,28 (1H, s).

(2) 4-butoxi-6-cloro-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

Punto de fusión 72-73° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{24}NO_4Cl$

Calculado: C, 62,38; H, 6,61; N, 3,83.

Hallado: C, 62,32; H, 6,55; N, 3,56.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,48-1,62 (2H, m), 1,68-1,86 (4H, m), 3,85-3,98 (4H, m), 4,47 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 2,0, 8,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,7 Hz).

(3) Ácido 4-butoxi-6-cloro-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))
Punto de fusión 175-176° C.
Análisis elemental para $C_{17}H_{20}NO_4Cl$
Calculado: C, 60,45; H, 5,97; N, 4,15.
Hallado: C, 60,45; H, 6,27; N, 3,98.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,91-1,06 (6H, m), 1,50-1,65 (2H, m), 1,80-1,85 (4H, m), 3,95-4,04 (4H, m), 7,46 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(4) 4-butoxi-6-cloro-3-hidroximetil-2-propil-

1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 108-109° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{22}NO_3Cl$

Calculado: C, 63,06; H, 6,85; N, 4,33.

Hallado: C, 62,75; H, 6,89; N, 4,12.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,49-1,92 (6H, m), 2,43 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,79 (1H, t, J = 5,6 Hz), 3,87 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,12-4,20 (2H, m), 4,79 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(5) 4-butoxi-6-cloro-3-clorometil-2-propil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,56-1,97 (6H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,11-4,19 (2H, m), 4,78 (2H, s), 7,47 (1H, dd, J = 2,2, 8,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,37

(1H, d, J = 8,6 Hz).

(6) 2-{(4-butoxi-6-cloro-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 153-154° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{25}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 66,29; H, 5,56; N, 6,18.

Hallado: C, 66,31; H, 5,48; N, 6,08.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,80 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,38-1,58 (4H, m), 1,69-1,82 (2H, m), 3,89-4,02 (4H, m), 5,02 (2H, s), 7,59 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,83-7,92 (4H, m), 8,24 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(7) (4-butoxi-6-cloro-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 120-121° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{31}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 62,48; H, 7,39; N, 6,62.

Hallado: C, 62,53; H, 7,40; N, 6,49.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,04 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,47 (9H, s), 1,52-1,90 (4H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,01-4,08 (2H, m), 4,50 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,77 (1H, bs), 7,43 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-cloro-2-propil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 124-125° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{24}N_2O_2Cl_2$ 1/4H_2O

Calculado: C, 56,13; H, 6,79; N, 7,70.

Hallado: C, 56,15; H, 6,82; N, 7,53.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46-1,68 (4H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,93-4,02 (2H, m), 4,16

(2H, s), 7,66 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,75 (3H, bs).

Ejemplo 26

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6,7-dicloro-4-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))
Punto de fusión 111-112° C.
Análisis elemental para $C_{16}H_{17}NO_4Cl_2$
Calculado: C, 53,65; H, 4,78; N, 3,91.
Hallado: C, 53,62; H, 4,65; N, 3,66.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,82 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,73-1,87 (1H, m), 4,38 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,50 (2H, q, J = 7,2 Hz), 8,23 (1H, s), 8,53 (1H, s), 11,16 (1H, s).

(2) 4-butoxi-6,7-dicloro-2-isobutil-1-oxo-1,2-

dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,48-1,62 (2H, m), 1,72-1,85 (2H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,94 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,46 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,81 (1H, s), 8,51 (1H, s).

(3) Ácido 4-butoxi-6,7-dicloro-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))
Punto de fusión 104-105° C.
Análisis elemental para $C_{18}H_{21}NO_4Cl_2$
Calculado: C, 55,97; H, 5,48; N, 3,63.
Hallado: C, 55,82; H, 5,43; N, 3,46.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45-1,64 (2H, m), 1,75-1,86 (2H, m), 2,08-2,22 (1H, m), 3,97-4,05 (4H, m), 7,65 (1H, s), 8,45 (1H, s).

(4) 4-butoxi-6,7-dicloro-3-hidroximetil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 99-100° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{23}NO_3Cl_2$

Calculado: C, 58,07; H, 6,23; N, 3,76.

Hallado: C, 57,90; H, 6,09; N, 3,46.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50-1,69 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 2,04-2,21 (1H, m), 2,57 (1H, bs), 3,88 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,09 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,79 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(5) 4-butoxi-3-clorometil-6,7-dicloro-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,51-1,66 (2H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 2,04-2,21 (1H, m), 3,97 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,06

(2H, d, J = 5,8 Hz), 4,77 (2H, s), 7,81 (1H, s), 8,50 (1H, s).

(6) 2-{(4-butoxi-6,7-dicloro-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 103-104° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{26}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 62,28; H, 5,23; N, 5,59.

Hallado: C, 62,18; H, 5,03; N, 5,53.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,43-1,58 (2H, m), 1,79-1,92 (2H, m), 2,07-2,21 (1H, m), 3,94-4,04 (4H, m), 5,01 (2H, s), 7,70-7,90 (5H, m), 8,49 (1H, s).

(7) (4-butoxi-6,7-dicloro-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 138-139° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{32}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 58,85; H, 6,44; N, 5,97.

Hallado: C, 58,60; H, 6,64; N, 5,72.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9H, s), 1,47-1,67 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 2,07-2,21 (1H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,98 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,49 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,80 (1H, bs), 7,75 (1H, s), 8,45 (1H, s).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-isobutil-1(2H)-isoquinolina (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 168-170° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{25}N_2O_2Cl_3$

Calculado: C, 53,02; H, 6,18; N, 6,87.

Hallado: C, 53,28; H, 6,13; N, 6,76.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,88 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45-1,63 (2H, m), 1,78-1,96 (2H, m), 1,99-2,09 (1H, m), 3,91-3,99 (4H, m), 4,17 (2H, s), 7,92 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,68 (3H, bs).

Ejemplo 27

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6,7-dicloro-4-hidroxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))
Punto de fusión 117-118° C.
Análisis elemental para $C_{17}H_{19}NO_4Cl_2$
Calculado: C, 54,85; H, 5,14; N, 3,76.
Hallado: C, 54,89; H, 5,14; N, 3,62.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,84 (9H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,49 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,51 (2H, bs), 8,22 (1H, s), 8,52 (1H, s), 10,73 (1H, s).

(2) 4-butoxi-6,7-dicloro-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,93 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,48-1,59 (2H, m), 1,73-1,83 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,07 (2H, bs), 4,43 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,83 (1H, s), 8,51 (1H, s).

(3) Ácido 4-butoxi-6,7-dicloro-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 138-139° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{23}NO_4Cl_2$

Calculado: C, 57,01; H, 5,79; N, 3,50.

Hallado: C, 57,03; H, 5,86; N, 3,30.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,93 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40-1,64 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,23 (2H, bs), 5,81 (1H, bs), 7,77 (1H, s), 8,45 (1H, s).

(4) 4-butoxi-6,7-dicloro-3-hidroximetil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 178-179°C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{25}NO_3Cl_2$

Calculado: C, 59,07; H, 6,52; N, 3,63.

Hallado: C, 59,00; H, 6,39; N, 3,33.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,93 (9H, s), 1,06 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,56-1,67 (2H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 3,08 (1H, t, J = 5,9 Hz), 3,90 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,20 (2H, bs), 4,84 (2H, bs), 7,66 (1H, s), 8,22 (1H, s).

(5) 4-butoxi-3-clorometil-6,7-dicloro-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (9H, s), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,55-1,70 (2H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,17 (2H, bs), 4,84 (2H, bs), 7,80 (1H, s), 8,50 (1H, s).

(6) 2-{(4-butoxi-6,7-dicloro-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método

similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 145-146° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{28}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 62,92; H, 5,48; N, 5,43.

Hallado: C, 62,76; H, 5,76; N, 5,22.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,49-1,61 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,07 (2H, bs), 5,05 (2H, s), 7,70-7,86 (5H, m), 8,47 (1H, s).

(7) (4-butoxi-6,7-dicloro-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 152-153° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{34}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 59,39; H, 7,06; N, 5,77.

Hallado: C, 59,15; H, 7,10; N, 5,54.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,46 (9H, s), 1,53-1,68 (2H, m), 1,80-1,94

(2H, m), 3,85 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,11-4,28 (2H, m), 4,55 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,83 (1H, bs), 7,74 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,41 (1H, d, J = 1,7 Hz).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))
Punto de fusión 157-158° C.
Análisis elemental para $C_{19}H_{27}N_2O_2Cl_3$ 1/2H_2O
Calculado: C, 52,97; H, 6,55; N, 6,50.
Hallado: C, 53,04; H, 6,59; N, 6,46.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45-1,60 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 3,95 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2H, bs), 4,24 (2H, bs), 7,92 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,62 (3H, bs).

Ejemplo 28

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-bencil-4-butoxi-6,7-dicloro-1(2H)-isoquinolinona

(1) 2-bencil-6,7-dicloro-4-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))

Punto de fusión 140-141° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{15}NO_4Cl_2$

Calculado: C, 58,18; H, 3,85; N, 3,57.

Hallado: C, 58,22; H, 3,98; N, 3,27.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,28 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,60 (2H, s), 7,03-7,07 (2H, m), 7,20-7,32 (3H, m), 8,26 (1H, s), 8,57 (1H, s), 11,20 (1H, s).

(2) 2-bencil-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,13 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,40-1,59 (2H, m), 1,70-1,83 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,34 (2H, s), 7,16-7,31 (5H, m), 7,83 (1H, s), 8,56 (1H, s).

(3) Ácido 2-bencil-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 128-129° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{19}NO_4Cl_2$

Calculado: C, 60,01; H, 4,59; N, 3,33.

Hallado: C, 60,00; H, 4,40; N, 3,11.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41-1,60 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 3,97 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,83 (1H, bs), 5,42 (2H, s), 7,18-7,26 (5H, m), 7,83 (1H, s), 8,53 (1H, s).

(4) 2-bencil-4-butoxi-6,7-dicloro-3-hidroximetil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 110-111°C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{21}NO_3Cl_2$

Calculado: C, 62,08; H, 5,21; N, 3,45.

Hallado: C, 62,01; H, 5,28; N, 3,25.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,47-1,65 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 2,23 (1H, bs), 3,87 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,65 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,59 (2H, s), 7,12-7,16 (2H, m), 7,25-7,34 (3H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,50 (1H, d, J = 1,7 Hz).

(5) 2-bencil-4-butoxi-3-clorometil-6,7-dicloro-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,53-1,64 (2H, m), 1,80-1,95 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,60 (2H, s), 5,60 (2H, s), 7,10-7,34 (5H, m), 7,85 (1H, s), 8,58 (1H, s).

(6) 2-{(2-bencil-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 161-162° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{20}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 65,05; H, 4,52; N, 5,23.

Hallado: C, 64,98; H, 4,64; N, 5,07.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47-1,65 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 4,12 (2H, t, J = 6,7 Hz), 5,02 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,65-6,72 (1H, m), 6,78-6,92 (4H, m), 7,51-7,60 (4H, m), 7,90 (1H, s), 8,53 (1H, s).

(7) (2-bencil-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 151-152° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{30}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 61,78; H, 5,98; N, 5,54.

Hallado: C, 61,73; H, 6,17; N, 5,45.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,42 (9H, s), 1,47-1,60 (2H, m), 1,76-1,87 (2H, m), 3,83 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,38 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,74 (1H, bs), 5,45 (2H, s), 7,19-7,35 (5H, m), 7,78 (1H, s), 8,53 (1H, s).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-bencil-4-butoxi-6,7-dicloro-1(2H)-isoquinolina (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 191-192° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{23}N_2O_2Cl_3$

Calculado: C, 57,09; H, 5,25; N, 6,34.

Hallado: C, 56,77; H, 5,14; N, 6,04.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43-1,59 (2H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 3,91-3,98 (4H, m), 5,47 (2H, s), 7,18-7,22 (2H, m), 7,28-7,39 (3H, m), 7,96 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,89 (3H, bs).

Ejemplo 29

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6,7-dicloro-2-isobutil-4-pentiloxi-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6,7-dicloro-2-isobutil-1-oxo-4-pentiloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

374

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 0,96 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,29-1,54 (7H, m), 1,74-1,87 (2H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 3,90 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,93 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,46 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,81 (1H, s), 8,51 (1H, s).

(2) Ácido 6,7-dicloro-2-isobutil-1-oxo-4-pentiloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 124-125° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{23}NO_4Cl_2$

Calculado: C, 57,01; H, 5,79; N, 3,50.

Hallado: C, 57,13; H, 5,72; N, 3,40.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 0,95 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,31-1,57 (4H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 2,07-2,21 (1H, m), 3,95-4,04 (4H, m), 4,35 (1H, bs), 7,75 (1H, s), 8,45 (1H, s).

(3) 6,7-dicloro-3-hidroximetil-2-isobutil-4-

pentiloxi-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 86-87° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{25}NO_3Cl_2$

Calculado: C, 59,07; H, 6,52; N, 3,63.

Hallado: C, 58,91; H, 6,65; N, 3,48.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,82 (6H, d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,39-1,59 (4H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,07-2,17 (1H, m), 2,67 (1H, bs), 3,87 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,09 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,78 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,35 (1H, s).

(4) 3-clorometil-6,7-dicloro-2-isobutil-4-pentiloxi-1(2H)-isoquinolina (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (6H, d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,36-1,61 (4H, m), 1,84-1,98 (2H, m), 2,05-2,22 (1H, m), 3,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,07 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,78 (2H, s), 7,81 (1H, s), 8,51 (1H, s).

(5) 2-{(6,7-dicloro-2-isobutil-1-oxo-4-pentiloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 119-120° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{28}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 62,92; H, 5,48; N, 5,43.

Hallado: C, 62,95; H, 5,43; N, 5,55.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,88-1,04 (9H, m), 1,30-1,54 (4H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 3,90-4,05 (4H, m), 5,06 (2H, s), 7,70-7,89 (5H, m), 8,49 (1H, s).

(6) (6,7-dicloro-2-isobutil-1-oxo-4-pentiloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 113-114° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{34}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 59,39; H, 7,06; N, 5,77.

Hallado: C, 59,39; H, 7,00; N, 5,67.

377

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,38-1,57 (13H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 2,07-2,21 (1H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,97 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,49 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,81 (1H, bs), 7,75 (1H, s), 8,46 (1H, s).

(7) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6,7-dicloro-2-isobutil-4-pentiloxi-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))
Punto de fusión 167-169° C.
Análisis elemental para $C_{19}H_{27}N_2O_2Cl_3$
Calculado: C, 54,10; H, 6,45; N, 6,64.
Hallado: C, 54,09; H, 6,45; N, 6,54.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,88 (6H, d, J = 7,0 Hz), 0,95 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,31-1,57 (4H, m), 1,80-2,10 (3H, m), 3,91-3,99 (4H, m), 4,17 (2H, s), 7,92 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,72 (3H, bs).

Ejemplo 30

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-isopropil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6,7-dicloro-4-hidroxi-2-isopropil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))
Punto de fusión 124-125° C.
Análisis elemental para $C_{15}H_{15}NO_4Cl_2 1/2H_2O$
Calculado: C, 51,01; H, 4,57; N, 3,97.
Hallado: C, 51,23; H, 4,25; N, 3,86.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,62 (6H, d, J = 6,6 Hz), 4,19-4,33 (1H, m), 4,47 (2H, q, J = 7,1 Hz), 8,17 (1H, s), 8,46 (1H, s), 10,64 (1H, s).

(2) 4-butoxi-6,7-dicloro-2-isopropil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46-1,59 (2H, m), 1,64 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,71-1,85 (2H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,4 Hz),

4,01-4,18 (1H, m), 4,45 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,77 (1H, s), 8,47 (1H, s).

(3) Ácido 4-butoxi-6,7-dicloro-2-isopropil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 186-187° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{19}NO_4Cl_2$

Calculado: C, 54,85; H, 5,14; N, 3,76.

Hallado: C, 54,90; H, 5,12; N, 3,68.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44-1,62 (2H, m), 1,68 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,74-1,88 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,21-4,34 (1H, m), 5,11 (1H, bs), 7,80 (1H, s), 8,51 (1H, s).

(4) 4-butoxi-6,7-dicloro-3-hidroximetil-2-isopropil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 150-151° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{21}NO_3Cl_2$ 1/4H_2O

Calculado: C, 56,29; H, 5,97; N, 3,86.

Hallado: C, 56,53; H, 6,01; N, 3,96.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,44-1,66 (2H, m), 1,67 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,78-1,92 (2H, m), 2,04 (1H, bs), 3,85 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,64-4,74 (1H, m), 4,81 (2H, s), 7,73 (1H, s), 8,44 (1H, s).

(5) 4-butoxi-3-clorometil-6,7-dicloro-2-isopropil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,05 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,51-1,66 (2H, m), 1,70 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,78-1,95 (2H, m), 3,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,47-4,60 (1H, m), 4,77 (2H, s), 7,77 (1H, s), 8,46 (1H, s).

(6) 2-[(4-butoxi-6,7-dicloro-2-isopropil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 185-186° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{24}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 61,61; H, 4,96; N, 5,75.

Hallado: C, 61,71; H, 4,89; N, 5,66.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,48-1,68 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,19-4,32 (1H, m), 5,09 (2H, s), 7,73-7,89 (5H, m), 8,43 (1H, s).

(7) (4-butoxi-6,7-dicloro-2-isopropil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 169,5-170° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{30}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 57,77; H, 6,61; N, 6,12.

Hallado: C, 57,74; H, 6,76; N, 6,13.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (9H, s), 1,48-1,62 (2H, m), 1,63 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,71-1,92 (2H, m), 3,81 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,41-4,52 (1H, m), 4,53 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,67 (1H, bs), 7,73 (1H, s), 8,45 (1H, s).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-isopropil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))
Punto de fusión 264-265° C.
Análisis elemental para $C_{17}H_{23}N_2O_2Cl_3$
Calculado: C, 51,86; H, 5,89; N, 7,11.
Hallado: C, 52,00; H, 5,70; N, 7,18.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45-1,56 (2H, m), 1,57 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,77-1,91 (2H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,23 (2H, s), 4,36-4,49 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,85 (3H, bs).

Ejemplo 31

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-ciclopropil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 2-ciclopropil-6,7-dicloro-4-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo

(sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))

Punto de fusión 119,5-120° C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{13}NO_4Cl_2$

Calculado: C, 52,63; H, 3,83; N, 4,09.

Hallado: C, 52,97; H, 3,90; N, 3,78.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,62-0,70 (2H, m), 1,05-1,16 (2H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,33-3,44 (1H, m), 4,48 (2H, q, J = 7,2 Hz), 8,16 (1H, s), 8,47 (1H, s), 10,58 (1H, s).

(2) 4-butoxi-6,7-dicloro-2-ciclopropil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

Punto de fusión 72,5-73,5° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{21}NO_4Cl_2$

Calculado: C, 57,30; H, 5,31; N, 3,52.

Hallado: C, 57,24; H, 5,24; N, 3,47.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,82-0,91 (2H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,01-1,15 (2H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,2

Hz), 1,43-1,60 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 3,10-3,22 (1H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,46 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,80 (1H, s), 8,47 (1H, s).

(3) Ácido 4-butoxi-6,7-dicloro-2-ciclopropil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))
Punto de fusión 198-201° C.
Análisis elemental para $C_{17}H_{17}NO_4Cl_2$
Calculado: C, 55,15; H, 4,68; N, 3,78.
Hallado: C, 55,14; H, 4,47; N, 3,73.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,85-0,94 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,14-1,30 (2H, m), 1,42-1,63 (2H, m), 1,75-1,89 (2H, m), 3,26-3,35 (1H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,55 (1H, bs), 7,75 (1H, s), 8,41 (1H, s).

(4) 4-butoxi-6,7-dicloro-2-ciclopropil-3-hidroximetil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))
Punto de fusión 145-146° C.
Análisis elemental para $C_{17}H_{19}NO_3Cl_2$

Calculado: C, 57,32; H, 5,38; N, 3,93.

Hallado: C, 57,28; H, 5,17; N, 3,97.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,82-0,91 (2H, m), 1,06 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,21-1,32 (2H, m), 1,51-1,70 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 3,04 (1H, bs), 3,13-3,22 (1H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,98 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,65 (1H, s), 8,25 (1H, s).

(5) 4-butoxi-3-clorometil-6,7-dicloro-2-ciclopropil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,87-0,95 (2H, m), 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,22-1,37 (2H, m), 1,50-1,69 (2H, m), 1,80-1,95 (2H, m), 3,14-3,25 (1H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,03 (2H, s), 7,76 (1H, s), 8,45 (1H, s).

(6) 2-(4-butoxi-6,7-dicloro-2-ciclopropil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 197-198° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{22}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 61,87; H, 4,57; N, 5,77.

Hallado: C, 61,93; H, 4,50; N, 5,84.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,82-0,91 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,26-1,37 (2H, m), 1,43-1,61 (2H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 2,84-2,95 (1H, m), 3,98 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,25 (2H, s), 7,69-7,84 (5H, m), 8,42 (1H, s).

(7) (4-butoxi-6,7-dicloro-2-ciclopropil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 143-144° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{28}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 58,03; H, 6,20; N, 6,15.

Hallado: C, 58,09; H, 6,33; N, 5,95.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,79-0,88 (2H, m), 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25-1,39 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,48-1,67 (2H, m), 1,76-1,93 (2H, m), 2,97-3,08 (1H, m),

3,86 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,73 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,95 (1H, bs), 7,71 (1H, s), 838 (1H, s).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-ciclopropil-1(2H)-isoquinolina (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))
Punto de fusión 238° C.
Análisis elemental para $C_{17}H_{21}N_2O_2Cl_3$
Calculado: C, 52,12; H, 5,40; N, 7,15.
Hallado: C, 51,96; H, 5,30; N, 6,99.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,84-0,92 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,19-1,30 (2H, m), 1,44-1,63 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 3,13-3,21 (1H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,38 (2H, bs), 7,85 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,78 (3H, bs).

Ejemplo 32

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-ciclopropilmetil-1(2H)-isoquinolina

(1) 6,7-dicloro-2-ciclopropilmetil-4-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))

Punto de fusión 109,5-110° C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{15}NO_4Cl_2$

Calculado: C, 53,95; H, 4,24; N, 3,93.

Hallado: C, 54,03; H, 4,04; N, 3,95.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,32-0,54 (4H, m), 0,96-1,16 (1H, m), 1,48 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,33 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,52 (2H, q, J = 7,2 Hz), 8,23 (1H, s), 8,51 (1H, s), 11,17 (1H, s).

(2) 4-butoxi-6,7-dicloro-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,38-0,57 (4H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,16-1,26 (1H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,47-1,62 (2H, m), 1,68-1,86 (2H, m), 3,89-3,99

(4H, m), 4,47 (2H, q, J = 7,4 Hz), 7,81 (1H, s), 8,51 (1H, s).

(3) Ácido 4-butoxi-6,7-dicloro-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 150-151° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{19}NO_4Cl_2$

Calculado: C, 56,26; H, 4,98; N, 3,65.

Hallado: C, 56,45; H, 5,02; N, 3,67.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,41-0,58 (4H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,20-1,33 (1H, m), 1,45-1,64 (2H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,06 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,74 (1H, s), 8,46 (1H, s).

(4) 4-butoxi-6,7-dicloro-2-ciclopropilmetil-3-hidroximetil-1(2H)-isoquinolina (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 130-130,5° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{21}NO_3Cl_2$

Calculado: C, 58,39; H, 5,72; N, 3,78.

Hallado: C, 58,46; H, 5,84; N, 3,77.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,46-0,58 (4H, m), 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,08-1,24 (1H, m), 1,50-1,68 (2H, m), 1,79-1,94 (2H, m), 2,33 (1H, bs), 3,88 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,19 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,83 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,72 (1H, s), 8,42 (1H, s).

(5) 4-butoxi-3-clorometil-6,7-dicloro-2-ciclopropilmetil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,44-0,62 (4H, m), 1,02-1,15 (4H, m), 1,52-1,71 (2H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,20 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,83 (2H, s), 7,81 (1H, s), 8,51 (1H, s).

(6) 2-(4-butoxi-6,7-dicloro-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 162-163° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{24}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 62,53; H, 4,84; N, 5,61.

Hallado: C, 62,64; H, 4,77; N, 5,61.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,47-0,50 (4H, m), 0,95-1,08 (4H, m), 1,43-1,62 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 3,98 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,15 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,05 (2H, s), 7,71-7,86 (5H, m), 8,49 (1H, s).

(7) (4-butoxi-6,7-dicloro-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 141,5-142,5° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{30}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 58,85; H, 6,44; N, 5,97.

Hallado: C, 58,84; H, 6,32; N, 6,04.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,50-0,59 (4H, m), 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,08-1,28 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,53-1,68 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,4

Hz), 4,08 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,52 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,87 (1H, bs), 7,74 (1H, s), 8,45 (1H, s).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-ciclopropilmetil-1(2H)-isoquinolina (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 227-228° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{23}N_2O_2Cl_3$

Calculado: C, 53,28; H, 5,71; N, 6,90.

Hallado: C, 53,18; H, 5,71; N, 6,75.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,47 (4H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,13-1,26 (1H, m), 1,45-1,64 (2H, m), 1,78-1,92 (4H, m), 3,96 (3H, t, J = 6,4 Hz), 4,06 (6H, d, J = 6,6 Hz), 4,20 (2H, d, J = 4,0 Hz), 7,92 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,72 (3H, bs).

Ejemplo 33

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-isopentil-1(2H)-isoquinolinona

393

(1) 6,7-dicloro-4-hidroxi-2-isopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))

Punto de fusión 118-120° C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{15}NO_4Cl_2$

Calculado: C, 54,85; H, 5,14; N, 3,76.

Hallado: C, 54,63; H, 5,03; N, 3,52.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,58-1,65 (3H, m), 4,26-4,34 (2H, m), 4,52 (2H, q, J = 7,2 Hz), 8,22 (1H, s), 8,51 (1H, s), 11,24 (1H, s).

(2) 4-butoxi-6,7-dicloro-2-isopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,39-1,86 (10H, m), 3,91-3,98 (4H, m), 4,46 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,80 (1H, s), 8,50 (1H, s).

(3) Ácido 4-butoxi-6,7-dicloro-2-isopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 100-101°C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{23}NO_4Cl_2$

Calculado: C, 57,01; H, 5,79; N, 3,50.

Hallado: C, 56,83; H, 5,88; N, 3,51.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94-1,03 (98H, m), ,45-1,88 (7H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,04-4,11 (2H, m), 5,59 (1H, bs), 7,76 (1H, s), 8,46 (1H, s).

(4) 4-butoxi-6,7-dicloro-3-hidroximetil-2-isopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 102-103,5° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{25}NO_3Cl_2$

Calculado: C, 59,07; H, 6,52; N, 3,63.

Hallado: C, 58,78; H, 6,64; N, 3,60.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,04

(3H, t, J = 7,4 Hz), 1,49-1,92 (7H, m), 2,56 (1H, bs), 3,86 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,18-4,26 (2H, m), 4,76 (2H, s), 7,69 (1H, s), 8,38 (1H, s).

(5) 4-butoxi-3-clorometil-6,7-dicloro-2-isopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,52-1,96 (7H, m), 3,98 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,10-4,25 (2H, m), 4,75 (2H, s), 7,81 (1H, s), 8,50 (1H, s).

(6) 2-[(4-butoxi-6,7-dicloro-2-isopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 115-119° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{28}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 62,92; H, 5,48; N, 5,43.

Hallado: C, 63,10; H, 5,30; N, 5,76.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,85 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,38-1,63 (5H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,07-4,15 (2H, m), 5,02 (2H, s), 7,73-7,90 (5H, m), 8,48 (1H, s).

(7) (4-butoxi-6,7-dicloro-2-isopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 129-129,5° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{34}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 59,38; H, 7,06; N, 5,77.

Hallado: C, 59,48; H, 7,32; N, 5,80.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9H, s), 1,52-1,69 (4H, m), 1,73-1,93 (3H, m), 3,83 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,06-4,14 (2H, m), 4,47 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,72 (1H, bs), 7,75 (1H, s), 8,47 (1H, s).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-isopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado

de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 251-253° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{27}N_2O_2Cl_3$

Calculado: C, 54,10; H, 6,45; N, 6,64.

Hallado: C, 54,13; H, 6,44; N, 6,64.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,96 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,42-1,92 (7H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,05-4,13 (4H, m), 7,91 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,79 (3H, bs).

Ejemplo 34

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6,7-dicloro-4-isobutoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6,7-dicloro-4-isobutoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,93 (9H, s), 1,08 (6H, d, J =

6,6 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,04-2,19 (1H, m), 3,70 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,04 (2H, bs), 4,42 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,83 (1H, s), 8,51 (1H, s).

(2) Ácido 6,7-dicloro-4-isobutoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))
Punto de fusión 156-157° C.
Análisis elemental para $C_{19}H_{23}NO_4Cl_2$
Calculado: C, 57,01; H, 5,79; N, 3,50.
Hallado: C, 57,14; H, 5,55; N, 3,58.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,93 (9H, s), 1,10 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,11-2,24 (1H, m), 3,78 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,21 (2H, bs), 7,76 (1H, s), 8,43 (1H, s).

(3) 6,7-dicloro-3-hidroximetil-4-isobutoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))
Punto de fusión 180-180,5° C.
Análisis elemental para $C_{19}H_{25}NO_3Cl_2$ 1/2H_2O
Calculado: C, 58,39; H, 6,58; N, 3,58.

Hallado: C, 58,52; H, 6,68; N, 3,57.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (9H, s), 1,16 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,12-2,29 (1H, m), 3,09 (1H, bs), 3,67 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,21 (2H, bs), 4,83 (2H, bs), 7,67-7,68 (1H, m), 8,22-8,26 (1H, m).

(4) 3-clorometil-6,7-dicloro-4-isobutoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (9H, s), 1,15 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,15-2,25 (1H, m), 3,71 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,19 (2H, bs), 4,85 (2H, bs), 7,81 (1H, s), 8,50 (1H, s).

(5) 2-(6,7-dicloro-1-oxo-4-isobutoxi-2-neopentil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 147-148° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{28}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 62,92; H, 5,48; N, 5,43.

Hallado: C, 62,85; H, 5,59; N, 5,42.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (9H, s), 1,11 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,17-2,31 (1H, m), 3,76 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,03 (2H, bs), 5,05 (2H, s), 7,71-7,84 (5H, m), 8,47 (1H, s).

(6) (6,7-dicloro-4-isobutoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 171-172° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{34}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 59,38; H, 7,06; N, 5,77.

Hallado: C, 59,49; H, 6,96; N, 5,91.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (9H, s), 1,13 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (9H, s), 2,13-2,27 (1H, m), 3,61 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,12 (2H, bs), 4,54 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,77 (1H, bs), 7,76 (1H, s), 8,45 (1H, s).

(7) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6,7-dicloro-4-isobutoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona
(sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 254-256° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{27}N_2O_2Cl_3$

Calculado: C, 54,10; H, 6,45; N, 6,64.

Hallado: C, 53,76; H, 6,40; N, 6,47.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (9H, s), 1,10 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,14-2,27 (1H, m), 3,73 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,11 (2H, bs), 4,24 (2H, s), 7,89 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,63 (3H, bs).

Ejemplo 35

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-[3-oxo-(1-pirrolidinil)propil]-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6,7-dicloro-2-(3-etoxi-3-oxopropil)-4-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método

similar al del ejemplo 1 (1))

Punto de fusión 114-115° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{21}NO_6Cl_2$

Calculado: C, 53,04; H, 4,92; N, 3,26.

Hallado: C, 53,04; H, 4,94; N, 3,16.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,66 (9H, s), 2,86-2,93 (2H, m), 4,15 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,39-4,47 (2H, m), 8,22 (1H, s), 8,49 (1H, s), 11,30 (1H, s).

(2) 4-butoxi-6,7-dicloro-2-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

Punto de fusión 89-90° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{29}NO_6Cl_2$

Calculado: C, 56,80; H, 6,01; N, 2,88.

Hallado: C, 56,84; H, 5,93; N, 2,92.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,48-1,61 (2H, m), 1,64 (9H, s),

1,74-1,85 (2H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,95 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,12-4,22 (4H, m), 7,80 (1H, s), 8,48 (1H, s).

(3) Una solución de 4-butoxi-6,7-dicloro-2-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de ter-butilo (2,43 g, 5 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener ácido 4-butoxi-6,7-dicloro-2-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (2,06 g, 95,8 %) como cristales.
Punto de fusión 117,5-118° C.
Análisis elemental para $C_{19}H_{21}NO_6Cl_2$
Calculado: C, 53,04; H, 4,92; N, 3,26.
Hallado: C, 53,20; H, 4,83; N, 3,30.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,44-1,63 (2H, m), 1,75-1,89 (2H, m), 2,96 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,00 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,15 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,30 (2H, t, J = 7,2 Hz),

5,01 (1H, bs), 7,83 (1H, s), 8,50 (1H, s).

(4) 3-[4-butoxi-6,7-dicloro-3-hidroximetil-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil]propionato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 122-123° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{23}NO_5Cl_2$

Calculado: C, 54,82; H, 5,57; N, 3,36.

Hallado: C, 54,71; H, 5,51; N, 3,37.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,49-1,67 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 2,82 (1H, bs), 2,92 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,89 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,43 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,86 (2H, s), 7,78 (1H, s), 8,44 (1H, s).

(5) 3-[4-butoxi-3-clorometil-6,7-dicloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil]propionato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,05 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,51-1,66 (2H, m), 1,70-1,95 (2H,

m), 2,89 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,96 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,42 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,95 (2H, s), 7,81 (1H, s), 8,49 (1H, s).

(6) 3-[4-butoxi-6,7-dicloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil]propionato de etilo

Punto de fusión 167-169° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{26}N_2O_6Cl_2$

Calculado: C, 59,46; H, 4,80; N, 5,14.

Hallado: C, 59,54; H, 4,66; N, 5,11.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,47-1,61 (2H, m), 1,78-1,93 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,97 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,39 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,13 (2H, s), 7,72-7,87(5H, m), 8,47 (1H, s).

(7) Una mezcla de 3-[4-butoxi-6,7-dicloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil]propionato de etilo (1,36 g, 2,5 mmol) en ácido clorhídrico 6 N (15 ml) y ácido acético

(15 ml) se mantuvo a reflujo con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se recristalizó a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener ácido 3-[4-butoxi-6,7-dicloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil]propiónico (1,08 g, 83,7 %) como cristales.

Punto de fusión 196-197° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{22}N_2O_6Cl_2$ $2H_2O$

Calculado: C, 54,26; H, 4,74; N, 5,06.

Hallado: C, 54,32; H, 4,38; N, 5,13.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,42-1,60 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,94 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,41 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,13 (2H, s), 7,73-7,86(5H, m), 8,44 (1H, s).

(8) Una solución de ácido 3-[4-butoxi-6,7-dicloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil]propiónico (1,03 g, 2,4 mmol), pirrolidina (0,20 ml, 2,4 mmol),

clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,37 g, 2,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener 2-[[4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-2-[3-oxo-3-(1-pirrolidinil)propil]-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]-metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0,72 g, 66,1 %) como cristales.

Punto de fusión 222-222,5° C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{29}N_3O_5Cl_2$

Calculado: C, 61,01; H, 5,12; N, 7,37.

Hallado: C, 60,91; H, 5,16; N, 7,21.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,41-1,59 (2H, m), 1,74-1,92 (6H, m), 2,78 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,25-3,38(4H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,46

(2H, t, J = 7,0 Hz), 5,23 (2H, s), 7,70-7,85 (5H, m), 8,47 (1H, s).

(9) {4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-{3-oxo-3-(1-pirrolidinil)propil}-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}}-metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 215-217° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{35}N_3O_5Cl_2$

Calculado: C, 57,78; H, 6,53; N, 7,77.

Hallado: C, 57,95; H, 6,43; N, 7,60.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (9H, s), 1,51-1,62 (2H, m), 1,79-1,95 (6H, m), 2,86 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,36-3,45 (4H, m), 3,88 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,73 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,60 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,80 (1H, bs), 7,79 (1H, s), 8,45 (1H, s).

(10) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-{3-oxo-(1-pirrolidinil)propil}-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 206-206,5° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{28}N_3O_3Cl_3$ $3/2H_2O$

Calculado: C, 50,06; H, 6,20; N, 8,34.

Hallado: C, 49,72; H, 6,02; N, 8,23.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,99 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,45-1,63 (2H, m), 1,71-1,88 (6H, m), 2,76 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,23-3,38 (4H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,21-4,28 (4H, m), 7,91 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,79 (3H, bs).

Ejemplo 36

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 4-butoxi-6,7-dicloro-4-hidroxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))

Punto de fusión 78-80° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{19}NO_6Cl_2$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 54,20; H, 5,22; N, 3,72.

Hallado: C, 54,16; H, 5,06; N, 3,61.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,47-1,58 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 3,51 (3H, s), 3,95 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,47 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,82 (1H, s), 8,51 (1H, s).

(2) Ácido 4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 209-210° C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{15}NO_4Cl_2$

Calculado: C, 52,34; H, 4,39; N, 4,07.

Hallado: C, 52,21; H, 4, 27; N, 3,78.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49-1,60 (2H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,99 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,03 (1H, bs), 7,83 (1H, s), 8,49 (1H, s).

(3) 4-butoxi-6,7-dicloro-3-hidroximetil-2-metil-

1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 146-147° C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{17}NO_3Cl_2$

Calculado: C, 54,56; H, 5,19; N, 4,24.

Hallado: C, 54,32; H, 4,98; N, 4,14.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44-1,67 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 2,52 (1H, bs), 3,71 (3H, s), 3,83 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,79 (2H, s), 7,66(1H, s), 8,38 (1H, s).

(4) 4-butoxi-3-clorometil-6,7-dicloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,05 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52-1,76 (2H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,97 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,77 (2H, s), 7,81 (1H, s), 8,51 (1H, s).

(5) 2-[(4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-1,2-

412

dihidro-3-isoquinolinil)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 228-228,5° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{20}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 60,14; H, 4,39; N, 6,10.

Hallado: C, 59,92; H, 4,35; N, 6,13.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46-1,64 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 3,56 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,06 (2H, s), 7,73-7,88 (5H, m), 8,48 (1H, s).

(6) (4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 159,5-160° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{26}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 55,95; H, 6,10; N, 6,52.

Hallado: C, 55,93; H, 6,18; N, 6,29.

413

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,47 (9H, s), 1,49-1,63 (2H, m), 1,73-1,93 (2H, m), 3,62 (3H, s), 3,83 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,52 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,82 (1H, bs), 7,75 (1H, s), 8,46 (1H, s).

(7) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))
Punto de fusión 251-252° C.
Análisis elemental para $C_{15}H_{19}N_2O_2Cl_3$ 1/4H_2O
Calculado: C, 48,67; H, 5,31; N, 7,57.
Hallado: C, 48,69; H, 5,37; N, 7,79.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45-1,63 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,23 (2H, s), 7,91 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,79 (3H, bs).

Ejemplo 37

Clorhidrato de 3-(1-aminoetil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

914

(1) A una solución de dimetilsulfóxido (1,7 ml, 24 mmol) en tetrahidrofurano (10 mmol) se agregó cloruro de oxalilo (1,05 ml, 12 mmol) a -78° C y la mezcla obtenida se agitó a -78° C durante 15 minutos. A la mezcla se agregó 4-butoxi-6,7-dicloro-3-hidroximetil-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 36 (3)) (2, 43 g, 5 mmol) y la mezcla obtenida se agitó a -78 C durante 5 minutos. A la mezcla se agregó trietilamina (5,6 ml, 40 mmol) y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener aldehído de 4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolina (2,14 g, 81,7 %) como cristales. Punto de fusión 114-115°C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{15}NO_3Cl_2$

Calculado: C, 54,90; H, 4,61; N, 4,27.

Hallado: C, 54,71; H, 4,39; N, 4,21.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49-1,68 (2H, m), 1,84-1,98 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,05 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,96 (2H, s), 8,56 (1H, s), 10,24 (1H, s).

(2) A una solución de aldehído de 4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolina (0,98 g, 24 mmol) en tetrahidrofurano (20 mmol) se agregó una solución de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano 3 N (1,5 ml, 4,5 mmol) a 0 C y la mezcla obtenida se agitó a 0 C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener 4-butoxi-6,7-dicloro-3-(1-hidroxietil)-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (0,95 g, 92,2 %) como cristales.
Punto de fusión 123-123,5° C.
Análisis elemental para $C_{16}H_{19}NO_3Cl_2$

Calculado: C, 55,83; H, 5,56; N, 4,07.

Hallado: C, 55,81; H, 5,59; N, 3,86.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49-1,63 (2H, m), 1,64 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,78-1,92 (2H, m), 3,26 (1H, bs), 3,70-3,84 (5H, m), 5,63 (1H, q, J = 7,0 Hz), 7,59 (1H, s), 8,36 (1H, s).

(3) 4-butoxi-3-(1-cloroetil)-6,7-dicloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,51-1,69 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 1,96 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,83 (3H, s), 3,88-3,96 (2H, m), 5,92-6,00 (1H, m), 7,81 (1H, s), 8,50 (1H, s).

(4) 2-[1-(4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Análisis elemental para $C_{24}H_{22}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 60,90; H, 4,68; N, 5,92.

Hallado: C, 60,76; H, 4,38; N, 5,72.

^{1}H-NMR(C DCl_3) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41-1,52 (2H, m), 1,77-1,87 (2H, m), 2,08 (3H, d, J = 7,6 Hz), 3,67 (3H, s), 3,84-3,95 (1H, m), 4,05-4,16 (1H, m), 5,81 (1H, q, J = 7,6 Hz), 7,72-7,87 (5H, m), 8,47 (1H, s).

(5) 1-(4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)etilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 118-118,5° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{28}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 56,89; H, 6,37; N, 6,32.

Hallado: C, 57,11; H, 6,58; N, 6,13.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,43 (9H, s), 1,54 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,56-1,74 (2H, m), 1,84-1,98 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,82-4,03 (2H, m), 5,20-5,29 (1H, m), 5,57 (1H, bs), 7,72 (1H, s), 8,48

(1H, s).

(6) Clorhidrato de 3-(1-aminoetil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 224-225° C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{21}N_2O_2Cl_3$

Calculado: C, 50,61; H, 5,57; N, 7,38.

Hallado: C, 50,38; H, 5,63; N, 7,28.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44-1,62 (2H, m), 1,69 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,81-1,92 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,92 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,95 (2H, bs), 7,87 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,87 (3H, bs).

Ejemplo 38

Clorhidrato de 3-(1-aminobutil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 4-butoxi-6,7-dicloro-3-(1-hidroxibutil)-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con

el método similar al del ejemplo 37 (2))

Punto de fusión 105,5-106° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{23}NO_3Cl_2$

Calculado: C, 58,07; H, 6,23; N, 3,76.

Hallado: C, 58,09; H, 6,53; N, 3,57.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,31-2,10 (8H, m), 2,98 (1H, bs), 3,75 (3H, s), 3,82 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,31-5,40 (1H, m), 7,66 (1H, s), 8,41 (1H, s).

(2) 4-butoxi-3-(1-clorobutil)-6,7-dicloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,22-1,76 (4H, m), 1,80-1,95 (2H, m), 2,17-2,35 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,91 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,79 (1H, bs), 7,81 (1H, s), 8,50 (1H, s).

(3) 2-[1-(4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)butil]-1H-isoindol-1,3(2H)-

diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Análisis elemental para $C_{26}H_{26}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 62,28; H, 5,23; N, 5,59.

Hallado: C, 62,05; H, 5,02; N, 5,60.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,37-1,62 (4H, m), 1,78-1,91 (2H, m), 1,99-2,17 (1H, m), 2,89-3,08 (1H, m), 3,65 (3H, s), 3,75-3,93 (1H, m), 4,08-4,19 (1H, m), 5,64-5,72 (1H, m), 7,70-7,90 (5H, m), 8,47 (1H, s).

(4) 1-(4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)butilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Análisis elemental para $C_{23}H_{32}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 58,60; H, 6,84; N, 5,94.

Hallado: C, 58,67; H, 6,62; N, 5,82.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,87 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,43 (9H, s), 1,44-1,98 (8H, m),

421

3,74 (3H, s), 3,82-3,97 (2H, m), 5,12 (1H, bs), 5,37 (1H, bs), 7,71 (1H, s), 8,48 (1H, s).

(5) Clorhidrato de 3-(1-aminobutil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1(2H)-isoquinolina (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))
Punto de fusión 217-218° C.
Análisis elemental para $C_{18}H_{25}N_2O_2Cl_3$ 1/2H_2O
Calculado: C, 51,87; H, 6,29; N, 6,72.
Hallado: C, 51,66; H, 6,44; N, 6,62.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,26-1,59 (4H, m), 1,83-2,21 (4H, m), 3,59 (3H, s), 3,82-3,93 (2H, m), 4,88 (1H, bs), 7,88 (1H, s), 8,36 (1H, s), 9,06 (3H, bs).

Ejemplo 39

Clorhidrato de 3-(1-amino-3-metilbutil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 4-butoxi-6,7-dicloro-3-(1-hidroxi-3-

metilbutil)-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 37 (2))

Punto de fusión 121-122° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{25}NO_3Cl_2$

Calculado: C, 59,07; H, 6,52; N, 3,63.

Hallado: C, 59,13; H, 6,54; N, 3,51.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,50-1,67 (3H, m), 1,79-2,04 (4H, m), 2,90 (1H, bs), 3,74 (3H, s), 3,77-3,89 (2H, m), 5,39-5,46 (1H, m), 7,66 (1H, s), 8,41 (1H, s).

(2) 4-butoxi-3-(1-cloro-3-metilbutil)-6,7-dicloro-2-metil-1(2H)-isoquinolina (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,97 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,52-1,99 (5H, m), 2,13-2,26 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,93 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,90 (1H, bs), 7,81(1H, s), 8,50 (1H, s).

(3) 2-[1-(4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)-3-metilbutil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Análisis elemental para $C_{27}H_{28}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 62,69; H, 5,48; N, 5,43.

Hallado: C, 62,92; H, 5,29; N, 5,39.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,81-1,07 (9H, m), 1,40-1,54 (2H, m), 1,63-1,92 (4H, m), 3,03-3,15 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,79-3,90 (1H, m), 4,07-4,19 (1H, m), 5,74-5,82 (1H, m), 7,72-7,85 (5H, m), 8,47 (1H, s).

(4) 1-(4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)-3-metilbutilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Análisis elemental para $C_{24}H_{34}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 59,38; H, 7,06; N, 5,77..

Hallado: C, 59,31; H, 6,96; N, 5,53.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,43 (9H, s), 1,46-1,69 (4H, m), 1,74-1,95 (3H, m), 3,73 (3H, s), 3,83-3,98 (2H, m), 5,21 (1H, bs), 5,31 (1H, bs), 7,71 (1H, s), 8,48 (1H, s).

(5) Clorhidrato de 3-(1-amino-3-metilbutil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 212,5-213,5° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{27}N_2O_2Cl_3$

Calculado: C, 54,10; H, 6,45; N, 6,64.

Hallado: C, 53,92; H, 6,55; N, 6,47.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93-0,97 (6H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,42-2,18 (7H, m), 3,59 (3H, s), 3,89 (2H, bs), 5,05 (1H, bs), 7,89 (1H, s), 8,36 (1H, s), 9,18 (3H, bs).

Ejemplo 40

Clorhidrato de 3-(1-aminohexil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 4-butoxi-6,7-dicloro-3-(1-hidroxihexil)-2-metil-1(2H)-isoquinolina (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 37 (2))

Punto de fusión 95-96° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{27}NO_3Cl_2$

Calculado: C, 60,00; H, 6,80; N, 3,50.

Hallado: C, 59,90; H, 6,75; N, 3,45.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,87-0,93 (3H, m), 1,04 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,33-1,35 (4H, m), 1,49-2,05 (8H, m), 2,99 (1H, bs), 3,74 (3H, s), 3,81 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,28-5,38 (1H, m), 7,64 (1H, s), 8,40 (1H, s).

(2) 4-butoxi-3-(1-clorohexil)-6,7-dicloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,82-0,91 (3H, m), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,22-1,39 (6H, m), 1,51-1,76 (4H, m),

426

1,80-1,95 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,91 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,78 (1H, bs), 7,81 (1H, s), 8,50 (1H, s).

(3) 2-[1-(4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)hexil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Análisis elemental para $C_{28}H_{30}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 63,52; H, 5,71; N, 5,29.

Hallado: C, 63,25; H, 5,78; N, 5,03.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,90 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,30-1,59 (8H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 2,01-2,14 (1H, m), 2,97-3,04 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,80-3,92 (1H, m), 4,07-4,18 (1H, m), 5,61-5,69 (1H, m), 7,72-7,85 (5H, m), 8,47 (1H, s).

(4) 1-(4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)hexilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Análisis elemental para $C_{25}H_{36}N_2O_4Cl_2$

Calculado: C, 60,12; H, 7,26; N, 5,61.

Hallado: C, 59,95; H, 7,04; N, 5,53.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,88 (3H, t, J = 6,0 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,22-1,32 (4H, m), 1,43 (9H, s), 1,50-1,69 (4H, m), 1,74-1,98 (4H, m), 3,73 (3H, s), 3,82-3,96 (2H, m), 5,10-5,12 (1H, m), 5,37 (1H, bs), 7,71 (1H, s), 8,48 (1H, s).

(5) Clorhidrato de 3-(1-aminohexil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-metil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 199,5-200° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{29}N_2O_2Cl_3$ 1/2H_2O

Calculado: C, 54,00; H, 6,80; N, 6,30.

Hallado: C, 54,18; H, 6,87; N, 6,14.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,85-0,88 (3H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,26-1,62 (7H, m), 1,83-2,18 (4H, m), 3,59 (3H, s), 3,81-3,92 (2H, m), 4,87 (1H, bs), 7,89 (1H, s), 8,36 (1H, s), 9,09 (3H, bs).

Ejemplo 41

Clorhidrato de 3-[(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil]-N-isopropilpropanamida

(1) 3-[[4-butoxi-6,7-dicloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]-N-isopropilpropanamida (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 35 (8))

Punto de fusión 232-232,5° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{29}N_3O_5Cl_2$

Calculado: C, 60,22; H, 5,23; N, 7,52.

Hallado: C, 59,98; H, 5,48; N, 7,41.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,05 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,44-1,59 (2H, m), 1,74-1,91 (2H, m), 2,66 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,92 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,92-4,02 (1H, m), 4,47 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,15 (2H, s), 5,76 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,70-7,86 (5H, m), 8,43 (1H, s).

(2) {4-butoxi-6,7-dicloro-2-{3-(isopropilamino)-

3-oxopropil}-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 221-221,5° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{35}N_3O_5Cl_2$

Calculado: C, 56,82; H, 6,68; N, 7,95.

Hallado: C, 56,72; H, 6,51; N, 7,93.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,06 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (9H, s), 1,51-1,66 (2H, m), 1,74-1,94 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,87 (3H, t, J = 6,6 Hz), 3,94-4,08 (1H, m), 4,35 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,56 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,69 (1H, bs), 6,01 (1H, bs), 7,79 (1H, s), 8,43 (1H, s).

(3) Clorhidrato de 3-[(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil]-N-isopropilpropanamida (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 189-191° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{28}N_3O_3Cl_3$ $2H_2O$

Calculado: C, 47,96; H, 6,44; N, 8,39.

Hallado: C, 48,07; H, 6,05; N, 8,36.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44-1,63 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 2,56 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,71-3,82 (1H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,20-4,31 (4H, m), 4,84 (2H, s), 7,92 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,38 (1H, s), 8,75 (3H, bs).

Ejemplo 42

Clorhidrato de 3-{3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil}-N-fenilpropanamida

(1) 3-[[4-butoxi-6,7-dicloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]-N-fenilpropanamida (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 35 (8))

Punto de fusión 204-206° C.

Análisis elemental para $C_{31}H_{27}N_3O_5Cl_2$

Calculado: C, 62,84; H, 4,59; N, 7,09.

Hallado: C, 62,46; H, 4,66; N, 7,08.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38-1,57 (2H, m), 1,78-1,89 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,87 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,57 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,16 (2H, s), 7,03-7,10 (1H, m), 7,23-7,31 (2H, m), 7,46-7,51 (2H, m), 7,69-7,85 (5H, m), 8,34 (1H, s), 8,52 (1H, s).

(2) {2-(2-anilino-3-oxopropil)-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 219-220° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{33}N_3O_5Cl_2$

Calculado: C, 59,79; H, 5,91; N, 7,47.

Hallado: C, 59,92; H, 5,84; N, 7,42.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9H, s), 1,47-1,65 (2H, m), 1,78-1,93 (2H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,83 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,48

(2H, t, J = 7,2 Hz), 4,60 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,34 (1H, bs), 7,04-7,11 (1H, m), 7,25-7,33 (2H, m), 7,55-7,59 (2H, m), 7,76 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,72 (1H, bs).

(3) Clorhidrato de 3-{3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil}-N-fenilpropanamida (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 243-244° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{26}N_3O_3Cl_3$

Calculado: C, 55,38; H, 5,25; N, 8,42.

Hallado: C, 55,31; H, 5,45; N, 8,27.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,40-1,60 (2H, m), 1,73-1,87 (2H, m), 2,83 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,84 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,31-4,34 (4H, m), 6,99-7,06 (1H, m), 7,23-7,31 (2H, m), 7,54-7,58 (2H, m), 7,91 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,65 (3H, bs), 10,23 (1H, s).

Ejemplo 43

433

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-{3-oxo-3-(1,3-tiazolidin-3-il)propil}-1(2H)-isoquinolinona

(1) 2-[[4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-2-{3-oxo-3-(1,3-tiazolidin-3-il)propil}metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 35 (8))

Punto de fusión 218-220° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{27}N_3O_5Cl_2S$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 56,71; H, 4,67; N, 7,09.

Hallado: C, 56,66; H, 4,58; N, 6,92.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,42-1,60 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 2,80-2,94 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,60 (1H, t, J = 6,2 Hz), 3,72 (1H, t, J = 6,2 Hz), 3,95 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,35-4,47 (4H, m), 5,21 (2H, s), 7,71-7,86 (5H, m), 8,46 (1H, s).

(2) {4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-2-{3-oxo-3-(1,3-

tiazolidin-3-il)propil}-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}-metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 218-218,5° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{33}N_3O_5Cl_2S$

Calculado: C, 53,71; H, 5,96; N, 7,52.

Hallado: C, 54,08; H, 6,20; N, 7,35.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (9H, s), 1,51-1,63 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 2,89-3,00 (2H, m), 3,06 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,69-3,91 (4H, m), 4,38 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,46 (1H, s), 4,54 (1H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,40 (1H, bs), 7,79 (1H, s), 8,45 (1H, s).

(3) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-{3-oxo-3-(1,3-tiazolidin-3-il)propil}-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 206-207° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{26}N_3O_3Cl_3S$

Calculado: C, 48,54; H, 5,30; N, 8,49.

Hallado: C, 48,19; H, 5,19; N, 8,36.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45-1,64 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 2,84 (2H, bs), 2,97 (1H, t, J = 6,2 Hz), 3,06 (1H, t, J = 6,2 Hz), 3,46 (2H, s), 3,65 (2H, q, J = 6,2 Hz), 3,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,27 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,44 (1H, s), 4,50 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,66 (3H, bs).

Ejemplo 44

Clorhidrato de (2S)-1-[3-[3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil]propanoil]-2-pirrolidincarboxamida

(1) (2S)-1-[3-[4-butoxi-6,7-dicloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil]propanoil]-2-pirrolidincarboxamida (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 35 (8))

Punto de fusión 235-236,5° C.

Análisis elemental para $C_{30}H_{30}N_4O_6Cl_2$ $1/2H_2O$

Calculado: C, 57,88; H, 5,02; N, 9,00.

Hallado: C, 57,86; H, 4,94; N, 8,90.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43-1,62 (2H, m), 1,69-1,99 (4H, m), 2,33-2,42 (1H, m), 2,67-2,89 (2H, m), 3,22-3,29 (2H, m), 3,98 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,35-4,49 (2H, m), 5,16 (2H, d, J = 2,2 Hz), 5,37 (1H, bs), 7,06 (1H, bs), 7,72-7,86 (5H, m), 8,44 (1H, s).

(2) (2-{3-[(2S)-2-(aminocarbonil)pirrolizinil]-3-oxopropil}-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 159-160° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{35}N_3O_5Cl_2$

Calculado: C, 57,78; H, 6,53; N, 7,77.

Hallado: C, 57,95; H, 6,43; N, 7,60.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,43

(9H, s), 1,53-1,73 (4H, m), 1,83-2,00 (4H, m), 2,33-2,42 (1H, m), 2,79-2,98 (2H, m), 3,37-3,65 (2H, m), 3,87 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,24-4,44 (2H, m), 4,55 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,34 (1H, bs), 5,41 (1H, bs), 7,13 (1H, bs), 7,79 (1H, s), 8,42 (1H, s).

(3) Clorhidrato de (2S)-1-[3-[3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil]propanoil]-2-pirrolidincarboxamida (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 185-185,5° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{29}N_4O_4Cl_3$ 1/2H_2O

Calculado: C, 49,96; H, 5,72; N, 10,59.

Hallado: C, 50,12; H, 5,79; N, 10,29.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45-1,64 (2H, m), 1,72-1,99 (5H, m), 2,65-2,83 (2H, m), 3,33-3,55 (4H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,08-4,28 (4H, m), 6,94 (1H, bs), 7,35 (1H, bs), 7,92 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,72 (3H, bs).

Ejemplo 45

Clorhidrato de (2S)-1-[3-[3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil]propanoil]-2-pirrolidincarbonitrilo

(1) Una solución de (2-{3-[(2S)-2-(aminocarbonil)pirrolizinil]-3-oxopropil}-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (Ejemplo 44 (1)) (0,58 g, 1 mmol) y cloruro cianúrico (0,54 g, 3 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mmol) se agitó a 0 C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener (4-butoxi-6,7-dicloro-2-{3-[(2S)-2-cianopirrolizinil]-3-oxopropil}-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,39 g, 69,6 %) como cristales.

Punto de fusión 181-183° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{34}N_4O_5Cl_2$

Calculado: C, 57,35; H, 6,06; N, 9,91.

Hallado: C, 57,16; H, 6,24; N, 9,61.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,51-1,63 (2H, m), 1,76-1,94 (2H, m), 2,11-2,32 (4H, m), 2,91 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,44-3,51 (1H, m), 3,62-3,67 (1H, m), 3,88 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,40 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,61 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,63-4,72 (1H, m), 5,38 (1H, s), 7,79 (1H, s), 8,44 (1H, s).

(2) Clorhidrato de (2S)-1-[3-[3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil]propanoil]-2-pirrolidincarbonitrilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47-1,64 (2H, m), 1,71-2,19 (6H, m), 2,78-2,88 (2H, m), 3,36-3,82 (2H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,16-4,58 (5H, m), 7,93 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,64 (3H, bs).

440

Ejemplo 46

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 4-hidroxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))

Punto de fusión 72-72,5° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{21}NO_4$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 66,32; H, 7,04; N, 4,55.

Hallado: C, 66,40; H, 7,14; N, 4,54.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,85 (9H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,48 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,54 (2H, bs), 7,69-7,80 (2H, m), 8,13-8,18 (1H, m), 8,44-8,49 (1H, m), 10,85 (1H, s).

(2) 4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,44-1,60 (2H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 3,96 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,11 (2H, bs), 4,43 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,51-7,61 (1H, m), 7,68-7,81 (2H, m), 8,43-8,47 (1H, m).

(3) Ácido 4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))
Punto de fusión 146-148° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46-1,65 (2H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,19 (2H, bs), 5,71 (1H, bs), 7,51-7,60 (1H, m), 7,67-7,86 (2H, m), 8,41-8,45 (1H, m).

(4) 4-butoxi-3-hidroximetil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))
Punto de fusión 123-124° C.

942

Análisis elemental para $C_{19}H_{27}NO_3$

Calculado: C, 70,89; H, 8,61; N, 4,35.

Hallado: C, 71,29; H, 8,23; N, 4,36.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (9H, s), 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50-1,68 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 2,35 (1H, bs), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,22 (2H, bs), 4,89 (2H, bs), 7,42-7,50 (1H, m), 7,60-7,72 (2H, m), 8,35 (1H, d, J = 8,1 Hz).

(5) 4-butoxi-3-clorometil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52-1,69 (2H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 3,96 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,18 (2H, bs), 4,90 (2H, bs), 7,50-7,58 (1H, m), 7,66-7,78 (2H, m), 8,42-8,46 (1H, m).

(6) 2-{(4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

(sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 132,5-133° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{30}N_2O_4$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 71,90; H, 6,82; N, 6,21.

Hallado: C, 72,18; H, 6,73; N, 6,12.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,01 (9H, s), 1,45-1,60 (2H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 4,03 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,14 (2H, bs), 5,09 (2H, s), 7,46-7,54 (1H, m), 7,64-7,83 (6H, m), 8,39-8,43 (1H, m).

(7) (4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 138-139° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{36}N_2O_4$

Calculado: C, 69,20; H, 8,71; N, 6,73.

Hallado: C, 69,30; H, 8,80; N, 6,70.

444

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,53-1,65 (2H, m), 1,76-1,94 (2H, m), 3,87 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,58 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,66 (1H, bs), 7,46-7,54 (1H, m), 7,64-7,73 (2H, m), 8,40-8,44 (1H, m).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 231-232° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{29}N_2O_2Cl$

Calculado: C, 64,67; H, 8,28; N, 7,94.

Hallado: C, 64,61; H, 8,44; N, 7,76.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48-1,62 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2H, bs), 4,25 (2H, bs), 7,58-7,67 (1H, m), 7,77-7,90 (2H, m), 8,27-8,30 (1H, m), 8,59 (3H, bs).

Ejemplo 47

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-(2-furilmetil)-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6,7-dicloro-2-(2-furilmetil)-4-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))

Punto de fusión 134-135° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{13}NO_5Cl_2$

Calculado: C, 53,42; H, 3,43; N, 3,66.

Hallado: C, 53,84; H, 3,53; N, 3,44.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,42 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,68 (2H, s), 6,16 (1H, dd, J = 0,8, 3,1 Hz), 6,27 (1H, dd, J = 2,0, 3,1 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 0,8, 2,0 Hz), 8,21 (1H, s), 8,54 (1H, s), 11,11 (1H, s).

(2) 4-butoxi-6,7-dicloro-2-(2-furilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,42-1,61 (2H, m), 1,71-1,85 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,39 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,36 (2H, s), 6,28-6,32 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,81 (1H, s), 8,53 (1H, s).

(3) Ácido 4-butoxi-6,7-dicloro-2-(2-furilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico

(sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 147,5-148° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{17}NO_5Cl_2$

Calculado: C, 57,59; H, 4,83; N, 3,53.

Hallado: C, 57,40; H, 4,79; N, 3,37.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47-1,62 (2H, m), 1,75-1,89 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,16 (1H, bs), 5,52 (2H, s), 6,28 (1H, dd, J = 1,8, 3,2 Hz), 6,35 (1H, dd, J = 0,8, 3,2 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 0,8, 1,8 Hz), 7,82 (1H, s), 8,54 (1H, s).

447

(4) 4-butoxi-6,7-dicloro-2-(2-furilmetil)-3-hidroximetil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 120-121° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{19}NO_5Cl_2$

Calculado: C, 57,59; H, 4,83; N, 3,53.

Hallado: C, 57,40; H, 4,79; N, 3,37.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49-1,62 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 3,88 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,97 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,49 (2H, s), 6,32 (1H, dd, J = 1,8, 2,9 Hz), 6,40 (1H, dd, J = 0,8, 2,9 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 0,8, 1,8 Hz), 7,75 (1H, s), 8,45 (1H, s).

(5) 4-butoxi-3-clorometil-6,7-dicloro-2-(2-furilmetil)-1(2H)-isoquinolina (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,55-1,79 (2H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,00 (2H, s), 5,46 (2H, s), 6,31 (1H, dd, J = 1,9,

3,2 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 1,1, 3,2 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 1,1, 1,9 Hz), 7,81 (1H, s), 8,51 (1H, s).

(6) 2-{(4-butoxi-6,7-dicloro-2-(2-furilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 148-149° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{22}N_2O_5Cl_2$

Calculado: C, 61,72; H, 4,22; N, 5,33.

Hallado: C, 61,95; H, 4,51; N, 5,47.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45-1,63 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,15 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,05 (1H, dd, J = 1,8, 3,2 Hz), 6,17 (1H, dd, J = 0,8, 3,2 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 0,8, 1,8 Hz), 7,69-7,80 (4H, bs), 7,82 (1H, s), 8,49 (1H, s).

(7) (4-butoxi-6,7-dicloro-2-(2-furilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar

al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 143-144° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{28}N_2O_5Cl_2$

Calculado: C, 58,19; H, 5,70; N, 5,65.

Hallado: C, 58,31; H, 5,53; N, 5,70.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9H, s), 1,51-1,67 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,66 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,91 (1H, bs), 5,37 (2H, s), 6,30 (1H, dd, J = 2,0, 3,4 Hz), 6,44 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,75 (1H, s), 8,47 (1H, s).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-(2-furilmetil)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 223-224° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{21}N_2O_3Cl_3$

Calculado: C, 52,86; H, 4,90; N, 6,49.

Hallado: C, 52,55; H, 4,97; N, 6,58.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44-1,63 (2H, m), 1,77-1,92 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,26 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,42 (1H, dd, J = 1,8, 3,2 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 1,0, 3,2 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 1,0, 1,8 Hz), 7,93 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,82 (3H, bs).

Ejemplo 48

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-2-(2-metoxietil)-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6,7-dicloro-4-hidroxi-2-(2-metoxietil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))

Punto de fusión 110,5-111° C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{15}NO_5Cl_2$

Calculado: C, 50,02; H, 4,20; N, 3,89.

Hallado: C, 49,86; H, 4,44; N, 3,76.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,30

(3H, s), 3,62 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,49 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,61 (2H, t, J = 5,8 Hz), 8,22 (1H, s), 8,51 (1H, s), 10,95 (1H, s).

(2) 4-butoxi-6,7-dicloro-2-(2-metoxietil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

Punto de fusión 102-103° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{23}NO_5Cl_2$

Calculado: C, 54,82; H, 5,57; N, 3,36.

Hallado: C, 54,81; H, 5,35; N, 3,36.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,50-1,62 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,63 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,94 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,26 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,45 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,82 (1H, s), 8,50 (1H, s).

(3) Ácido 4-butoxi-6,7-dicloro-2-(2-metoxietil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del

452

ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 142-143° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{19}NO_5Cl_2$

Calculado: C, 52,59; H, 4,93; N, 3,61.

Hallado: C, 52,58; H, 4,94; N, 3,41.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,44-1,63 (2H, m), 1,74-1,89 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,85 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,00 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,37-4,40 (2H, m), 7,82 (1H, s), 8,48 (1H, s).

(4) 4-butoxi-6,7-dicloro-3-hidroximetil-2-(2-metoxietil)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 122-123° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{21}NO_4Cl_2$

Calculado: C, 54,56; H, 5,66; N, 3,74.

Hallado: C, 54,34; H, 5,59; N, 3,57.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50-1,69 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,83 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,96 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,38

(2H, t, J = 5,5 Hz), 4,46 (1H, t, J = 6,4 Hz), 4,79 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,84 (1H, s), 8,47 (1H, s).

(5) 4-butoxi-3-clorometil-6,7-dicloro-2-(2-metoxietil)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,55-1,70 (2H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,69 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,98 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,43 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,99 (2H, s), 7,82 (1H, s), 8,50 (1H, s).

(6) 2-{(4-butoxi-6,7-dicloro-2-(2-metoxietil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 151-152° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{24}N_2O_5Cl_2$

Calculado: C, 59,65; H, 4,81; N, 5,57.

Hallado: C, 59,52; H, 4,85; N, 5,55.

454

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44-1,62 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 2,97 (3H, s), 3,64 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,98 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,37 (2H, t, J = 4,9 Hz), 5,10 (2H, s), 7,68-7,87 (5H, m), 8,47 (1H, s).

(7) {4-butoxi-6,7-dicloro-2-(2-metoxietil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 137-138° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{30}N_2O_5Cl_2$

Calculado: C, 55,82; H, 6,39; N, 5,92.

Hallado: C, 55,99; H, 6,33; N, 5,76.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9H, s), 1,51-1,64 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,80 (2H, t, J = 4,5 Hz), 3,85 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,30 (2H, t, J = 4,5 Hz), 4,54 (2H, d, J = 5,2 Hz), 6,15 (1H, bs), 7,80 (1H, s), 8,46 (1H, s).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-

dicloro-2-(2-metoxietil)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 241,5-242° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{23}N_2O_3Cl_3$

Calculado: C, 49,83; H, 5,66; N, 6,84.

Hallado: C, 49,80; H, 5,91; N, 6,81.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45-1,63 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,61 (2H, d, J = 4,9 Hz), 3,93 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,23-4,32 (4H, m), 7,91 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,68 (3H, bs).

Ejemplo 49

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(2-metoxietoxi)-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 4-(2-metoxietoxi)-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (9H, s), 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,48 (3H, s), 3,71-3,75 (2H, m), 4,07-4,17 (2H, m), 4,43 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,53-7,61 (1H, m), 7,69-7,77 (1H, m), 7,93-7,97 (1H, m), 8,42-8,47 (1H, m).

(2) Ácido 4-(2-metoxietoxi)-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))
Punto de fusión 148-149° C.
Análisis elemental para $C_{18}H_{23}NO_5$
Calculado: C, 64,85; H, 6,95; N, 4,20.
Hallado: C, 64,79; H, 6,96; N, 4,09.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (9H, s), 3,49 (3H, s), 3,76-3,81 (2H, m), 4,27-4,32 (4H, m), 7,56-7,64 (1H, m), 7,70-7,78 (1H, m), 7,89 (1H, dd, J = 0,8, 8,0 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 1,0, 8,0 Hz), 9,79 (1H, bs).

(3) 3-hidroximetil-4-(2-metoxietoxi)-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el

método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 145-145,5° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{25}NO_4$

Calculado: C, 67,69; H, 7,89; N, 4,39.

Hallado: C, 67,54; H, 8,06; N, 4,28.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (9H, s), 3,45 (3H, s), 3,58 (1H, t, J = 6,8 Hz), 3,75-3,79 (2H, m), 4,14-4,18 (2H, m), 4,23 (2H, bs), 4,90 (2H, bs), 7,44-7,52 (1H, m), 7,63-7,76 (2H, m), 8,40 (1H, dd, J = 0,8, 8,0 Hz).

(4) 3-clorometil-4-(2-metoxietoxi)-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (9H, s), 3,52 (3H, s), 3,76-3,82 (2H, m), 4,11-4,18 (2H, m), 4,21 (2H, bs), 4,96 (2H, bs), 7,50-7,58 (1H, m), 7,67-7,76 (1H, m), 7,87 (1H, dd, J = 0,8, 8,0 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 0,8, 8,0 Hz).

(5) 2-{{4-(2-metoxietoxi)-2-neopentil-1-oxo-1,2-

458

dihidro-3-isoquinolinil}metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 145-146° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{28}N_2O_5$

Calculado: C, 68,93; H, 6,34; N, 6,18.

Hallado: C, 69,07; H, 6,06; N, 6,53.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (9H, s), 3,47 (3H, s), 3,78-3,82 (2H, m), 4,24-4,29 (2H, m), 4,31 (2H, bs), 5,12 (2H, bs), 7,45-7,54 (1H, m), 7,65-7,92 (6H, m), 8,41 (1H, dd, J = 0,7, 8,1 Hz).

(6) {4-(2-metoxietoxi)-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 143-144° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{34}N_2O_5$

Calculado: C, 66,00; H, 8,19; N, 6,69.

Hallado: C, 65,73; H, 8,14; N, 6,78.

459460

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,44 (9H, s), 3,48 (3H, s), 3,74-3,79 (2H, m), 4,07-4,12 (2H, m), 4,19 (2H, bs), 4,61 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,17 (1H, bs), 7,46-7,54 (1H, m), 7,65-7,73 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 0,7, 8,2 Hz).

(7) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(2-metoxietoxi)-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 205-206° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{27}N_2O_3Cl$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 60,16; H, 7,71; N, 7,80.

Hallado: C, 59,84; H, 7,52; N, 7,82.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (9H, s), 1,10 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,14-2,27 (1H, m), 3,73 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,11 (2H, bs), 4,24 (2H, s), 7,89 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,63 (3H, bs).

Ejemplo 50

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-7-metil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 4-hidroxi-7-metil-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))

Punto de fusión 90-91° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{23}NO_4$

Calculado: C, 68,12; H, 7,30; N, 4,41.

Hallado: C, 67,98; H, 7,10; N, 4,22.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,84 (9H, s), 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,54 (3H, s), 4,42 (2H, bs), 4,49 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 1,9, 8,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,90 (1H, s).

(2) 4-butoxi-7-metil-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,93 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,47-1,62 (2H, m),

461

1,73-1,87 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,95 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,11 (2H, bs), 4,42 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 1,7, 8,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 1,7 Hz).

(3) Ácido 4-butoxi-7-metil-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))
Punto de fusión 160,5-161° C.
Análisis elemental para $C_{20}H_{27}NO_4$
Calculado: C, 69,54; H, 7,88; N, 4,05.
Hallado: C, 69,45; H, 8,10; N, 3,98.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,91 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,44-1,63 (2H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 2,50 (3H, s), 4,00 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,26 (2H, bs), 5,92 (1H, bs), 7,45-7,56 (2H, m), 8,13 (1H, s).

(4) 4-butoxi-3-hidroximetil-7-metil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolina (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))
Punto de fusión 109-110° C.

462

Análisis elemental para $C_{20}H_{29}NO_3$

Calculado: C, 72,47; H, 8,82; N, 4,23.

Hallado: C, 72,18; H, 8,75; N, 4,26.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,49-1,68 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,61 (1H, bs), 3,90 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,22 (2H, bs), 4,87 (2H, bs), 7,43 (1H, dd, J = 1,8, 8,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,09 (1H, d, J = 1,8 Hz).

(5) 4-butoxi-3-clorometil-7-metil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolina (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,51-1,69 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 2,50 (3H, s), 3,95 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,18 (2H, bs), 4,90 (2H, bs), 7,52 (1H, dd, J = 1,8, 8,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,24 (1H, d, J = 1,8 Hz).

(6) 2-{(4-butoxi-7-metil-2-neopentil-1-oxo-1,2-

463

dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 174-175° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{32}N_2O_4$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 72,31; H, 7,04; N, 6,02.

Hallado: C, 72,57; H, 7,35; N, 6,04.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44-1,59 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 2,48 (3H, s), 4,02 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,10 (2H, bs), 5,08 (2H, s), 7,50 (1H, dd, J = 1,7, 8,3 Hz), 7,63-7,82 (5H, m), 8,22 (1H, d, J = 1,7 Hz).

(7) (4-butoxi-7-metil-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 153-154° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{38}N_2O_4$

Calculado: C, 69,74; H, 8,90; N, 6,51.

Hallado: C, 69,65; H, 9,13; N, 6,56.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,45 (9H, s), 1,52-1,63 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 2,49 (3H, s), 3,86 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,18 (2H, bs), 4,56 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,68 (1H, bs), 7,50 (1H, dd, J = 1,8, 8,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,21 (1H, d, J = 1,8 Hz).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-7-metil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))
Punto de fusión 231-233° C.
Análisis elemental para $C_{20}H_{31}N_2O_2Cl$
Calculado: C, 65,47; H, 8,52; N, 7,63.
Hallado: C, 65,44; H, 8,53; N, 7,86.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,99 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,45-1,64 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 2,47 (3H, s), 3,92 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,10 (2H, bs), 4,23 (2H, d, J = 5,2 Hz), 7,63-7,72 (2H, m), 8,09 (1H, s), 8,56 (3H, bs).

Ejemplo 51

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-metil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 4-hidroxi-6-metil-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,84 (9H, s), 1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,54 (3H, s), 4,42 (2H, bs), 4,47 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 1,9, 8,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,86 (1H, s).

(2) 4-butoxi-6-metil-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,47-1,60 (2H, m), 1,74-1,91 (2H, m), 2,52 (3H, s), 3,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,07 (2H, bs), 4,43 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,38 (1H,

dd, J = 1,0, 8,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(3) Ácido 4-butoxi-6-metil-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 153-154° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{27}NO_4$

Calculado: C, 69,54; H, 7,88; N, 4,05.

Hallado: C, 69,59; H, 8,16; N, 4,06.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,91 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,48-1,65 (2H, m), 1,77-1,88 (2H, m), 2,52 (3H, s), 4,02 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,22 (2H, bs), 6,42 (1H, bs), 7,38 (1H, dd, J = 1,3, 8,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(4) 4-butoxi-3-hidroximetil-6-metil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 133-134° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{29}NO_3$

Calculado: C, 72,47; H, 8,82; N, 4,23.

Hallado: C, 72,43; H, 8,80; N, 4,24.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,51-1,69 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 2,38 (1H, bs), 2,49 (3H, s), 3,90 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,20 (2H, bs), 4,86 (2H, bs), 7,27 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(5) 4-butoxi-3-clorometil-6-metil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (9H, s), 1,05 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,56-1,71 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,52 (3H, s), 3,95 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,88 (2H, bs), 7,35 (1H, dd, J = 1,8, 8,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(6) 2-{(4-butoxi-6-metil-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-

968

diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 170-172° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{32}N_2O_4$

Calculado: C, 73,02; H, 7,00; N, 6,08.

Hallado: C, 72,72; H, 7,05; N, 6,25.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,50-1,65 (2H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 2,50 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,06 (2H, bs), 5,08 (2H, s), 7,31 (1H, dd, J = 1,4, 8,2 Hz), 7,53 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,68-7,82 (4H, m), 8,29 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(7) (4-butoxi-6-metil-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 127-129° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{38}N_2O_4$

Calculado: C, 69,74; H, 8,90; N, 6,51.

Hallado: C, 69,80; H, 8,75; N, 6,46.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,45 (9H, s), 1,53-1,68 (2H, m), 1,75-1,94 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,87 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,56 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,65 (1H, bs), 7,32 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 1,4Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-metil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))
Punto de fusión 201-203° C.
Análisis elemental para $C_{20}H_{31}N_2O_2Cl$
Calculado: C, 65,47; H, 8,52; N, 7,63.
Hallado: C, 65,50; H, 8,59; N, 7,56.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50-1,65 (2H, m), 1,78-1,91 (2H, m), 2,50 (3H, s), 3,93 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,09 (2H, bs), 4,23 (2H, bs), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,58 (3H, bs).

Ejemplo 52

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-7-trifluorometil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 4-hidroxi-2-neopentil-1-oxo-7-trifluorometil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))

Punto de fusión 133,5-134° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{20}NO_4F_3$

Calculado: C, 58,22; H, 5,43; N, 3,77.

Hallado: C, 58,24; H, 5,48; N, 3,76.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,86 (9H, s), 1,48 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,45 (2H, bs), 4,50 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,75 (1H, d, J = 1,8 Hz), 10,71 (1H, s).

(2) 4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-7-trifluorometil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del

ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52-1,63 (2H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 3,96 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,09 (2H, bs), 4,45 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,90-7,94 (2H, m), 8,73-8,75 (1H, m).

(3) Ácido 4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-7-trifluorometil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 169-170° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{24}NO_4F_3$

Calculado: C, 60,14; H, 6,06; N, 3,51.

Hallado: C, 60,17; H, 5,94; N, 3,45.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45-1,64 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 4,03 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,26 (2H, bs), 5,02 (1H, bs), 7,84-7,95 (2H, m), 8,70 (1H, s).

(4) 4-butoxi-3-hidroximetil-2-neopentil-7-trifluorometil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 98-99° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{26}NO_3F_3$ 1/4H_2O

Calculado: C, 61,31; H, 6,85; N, 3,59.

Hallado: C, 61,54; H, 6,83; N, 3,79.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (9H, s), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,51-1,70 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 3,02 (1H, bs), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,25 (2H, bs), 4,89 (2H, bs), 7,70-7,75 (2H, m), 8,45 (1H, s).

(5) 4-butoxi-3-clorometil-2-neopentil-7-trifluorometil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,52-1,76 (2H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 3,95 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,22 (2H, bs), 4,89 (2H, bs), 7,83-7,93 (2H, m), 8,72-8,74 (1H, m).

473

(6) 2-{(4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-7-trifluorometil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 132-133° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{29}N_2O_4F_3$

Calculado: C, 65,36; H, 5,68; N, 5,44.

Hallado: C, 65,34; H, 5,38; N, 5,49.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,02 (9H, s), 1,46-1,62 (2H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,05 (2H, bs), 5,09 (2H, s), 7,70-7,86 (6H, m), 8,70 (1H, s).

(7) (4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-7-trifluorometil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Análisis elemental para $C_{25}H_{35}N_2O_4F_3$

Calculado: C, 61,97; H, 7,28; N, 5,78.

Hallado: C, 61,86; H, 7,38; N, 5,73.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46 (9H, s), 1,53-1,68 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 3,87 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,59 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,82 (1H, bs), 7,77-7,88 (2H, m), 8,66(1H, d, J = 0,6 Hz).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-7-trifluorometil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 224-225° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{28}N_2O_2ClF_3$

Calculado: C, 57,07; H, 6,71; N, 6,66.

Hallado: C, 56,77; H, 6,69; N, 6,73.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50-1,61 (2H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 3,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,15 (2H, bs), 4,29 (2H, bs), 8,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,52 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,66 (3H, bs).

Ejemplo 53

975

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-6-trifluorometil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 4-hidroxi-2-neopentil-1-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,86 (9H, s), 1,49 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,46 (2H, bs), 4,51 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 10,79 (1H, s).

(2) 4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,49-1,66 (2H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 3,98 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2H,

476

bs), 4,46 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,57 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(3) Ácido 4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 164-166° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{24}NO_4F_3$

Calculado: C, 60,14; H, 6,06; N, 3,51.

Hallado: C, 60,15; H, 5,86; N, 3,43.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,48-1,66 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,28 (2H, bs), 5,01 (1H, bs), 7,79 (1H, dd, J = 1,4, 8,6 Hz), 8,00 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(4) 4-butoxi-3-hidroximetil-2-neopentil-6-trifluorometil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

477

Punto de fusión 107-108° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{26}NO_3F_3$

Calculado: C, 62,33; H, 6,80; N, 3,63.

Hallado: C, 62,31; H, 6,74; N, 3,74.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (9H, s), 1,08 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,52-1,71 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 2,48 (1H, bs), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,23 (2H, bs), 4,89 (2H, bs), 7,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,94 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 8,5 Hz).

(5) 4-butoxi-3-clorometil-2-neopentil-6-trifluorometil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,54-1,72 (2H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 3,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,22 (2H, bs), 4,89 (2H, bs), 7,74 (1H, dd, J = 1,6, 8,6 Hz), 8,02 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,55 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(6) 2-{(4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-6-

trifluorometil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 123-124° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{29}N_2O_4F_3$

Calculado: C, 65,36; H, 5,68; N, 5,44.

Hallado: C, 65,44; H, 5,77; N, 5,48.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48-1,67 (2H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,07 (2H, bs), 5,09 (2H, s), 7,67-7,84 (5H, m), 8,03 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(7) (4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 153-154° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{35}N_2O_4F_3$

Calculado: C, 61,97; H, 7,28; N, 5,78.

Hallado: C, 61,71; H, 7,09; N, 5,75.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,51-1,70 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 3,88 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,59 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,73 (1H, bs), 7,69 (1H, dd, J = 1,6, 8,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-6-trifluorometil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 206-208° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{28}N_2O_2ClF_3$ 1/2H_2O

Calculado: C, 55,88; H, 6,80; N, 6,52.

Hallado: C, 55,71; H, 6,58; N, 6,19.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,52-1,64 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 3,97 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,29 (2H, bs), 7,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,00 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,61 (3H, bs).

480

Ejemplo 54

Clorhidrato de 3-{2-{3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil}etilcarbamato de metilo

(1) Una solución de ácido 3-[4-butoxi-6,7-dicloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil]propiónico (0,78 g, 1,5 mmol), azida de difenilfosforilo (0,39 ml, 1,8 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (20 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo con agitación. A la mezcla obtenida se agregó metanol (1 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo con agitación durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con

acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener 2-[4-butoxi-6,7-dicloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil]etilcarbamato de metilo (0,30 g, 36,6 %) como cristales.

Punto de fusión 241-243° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43-1,58 (2H, m), 1,72-1,91 (2H, m), 3,51(2H, q, J = 6,6 Hz), 3,61 (3H, s), 3,91 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,45 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,07 (2H, s), 5,47 (1H, bs), 7,71-7,88 (5H, m), 8,47 (1H, s).

(2) 2-{4-butoxi-3-{{(ter-butoxicarbonil)amino}metil}-6,7-dicloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil]etilcarbamato de metilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 185,5-186° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{31}N_3O_6Cl_2$

Calculado: C, 53,49; H, 6,05; N, 8,14.

Hallado: C, 53,64; H, 6,11; N, 8,30.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9H, s), 1,52-1,67 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,59 (3H, s), 3,85 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,29 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,52 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,34 (1H, s), 5,51 (1H, bs), 7,78 (1H, s), 8,46 (1H, s).

(3) Clorhidrato de 3-{2-{3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil}etilcarbamato de metilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 230-231° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{24}N_3O_4Cl_3$

Calculado: C, 47,75; H, 5,34; N, 9,28.

Hallado: C, 47,47; H, 5,47; N, 9,10.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45-1,63 (2H, m), 1,76-1,91 (2H, m), 3,29 (2H, q, J = 6,4 Hz), 3,47 (3H, s), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,12

(2H, t, J = 6,4 Hz), 4,23 (2H, d, J = 4,4 Hz), 7,44 (1H, bs), 7,93 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,72 (3H, bs).

Ejemplo 55

Clorhidrato de N-{2-{3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil}etil}-1-pirrolidincarboxamida

(1) N-{2-{4-butoxi-6,7-dicloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil]etil}-1-pirrolidincarboxamida (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 197-198° C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{30}N_4O_5Cl_2$ $1/2H_2O$

Calculado: C, 58,59; H, 5,26; N, 9,42.

Hallado: C, 58,58; H, 5,54; N, 9,32.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38-1,57 (2H, m), 1,76-1,89 (6H, m), 3,23-3,30 (4H, m), 3,56 (2H, q, J = 6,6 Hz), 3,89 (2H, t, J = 6,8 Hz),

4,53 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,08 (1H, bs), 5,12 (2H, s), 7,70-7,85 (5H, m), 8,47 (1H, s).

(2) {4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-2-{2-(1-pirrolidinilcarbonil)amino}etil}-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 161-162° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{36}N_4O_5Cl_2$

Calculado: C, 56,22; H, 6,53; N, 10,09.

Hallado: C, 56,61; H, 6,24; N, 9,99.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (9H, s), 1,52-1,66 (2H, m), 1,80-1,91 (8H, m), 3,17-3,24 (4H, m), 3,61 (2H, q, J = 6,3 Hz), 3,88 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,32 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,53 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,09 (1H, bs), 6,07 (1H, bs), 7,81 (1H, s), 8,44 (1H, s).

(3) Clorhidrato de ácido N-{2-{3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dicloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinil}etil}-1-

pirrolidincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 190-192° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{29}N_4O_3Cl_3$ $3/2H_2O$

Calculado: C, 48,61; H, 6,17; N, 10,80.

Hallado: C, 48,85; H, 6,06; N, 10,81.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48-1,63 (2H, m), 1,79-1,91 (6H, m), 3,16-3,28 (6H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,31 (2H, bs), 6,80 (1H, bs), 7,92 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,95 (3H, bs).

Ejemplo 56

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentilbenzo{g}isoquinolin-1(2H)-ona

(1) 4-hidroxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidrobenzo-{g}isoquinolin-3-carboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))

Punto de fusión 140-141,5° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{23}NO_4$

Calculado: C, 71,37; H, 6,56; N, 3,96.

Hallado: C, 71,08; H, 6,36; N, 3,72.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,87 (9H, s), 1,48 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,50 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,55 (2H, bs), 7,59-7,69 (2H, m), 8,05-8,12 (2H, m), 8,67 (1H, s), 9,03 (1H, s), 11,11 (1H, s).

(2) 4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidrobenzo{g}isoquinolin-3-carboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (9H, s), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,55-1,66 (2H, m), 1,74-1,95 (2H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2H, bs), 4,46 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,52-7,67 (2H, m), 7,98-8,09 (2H, m), 8,24 (1H, s), 9,05 (1H, s).

(3) Ácido 4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidrobenzo{g}isoquinolin-3-carboxílico (sintetizado

de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 203-205° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{27}NO_4$

Calculado: C, 72,42; H, 7,13; N, 3,67.

Hallado: C, 72,39; H, 7,05; N, 3,53.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,48-1,66 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,28 (2H, bs), 7,55-7,67 (2H, m), 7,74-7,82 (2H, m), 8,03-8,08 (1H, m), 8,89 (1H, s).

(4) 4-butoxi-3-hidroximetil-2-neopentil-benzo{g}isoquinolin-1(2H)-one (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 147-148° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{29}NO_3$

Calculado: C, 75,17; H, 7,95; N, 3,81.

Hallado: C, 75,12; H, 8,10; N, 3,65.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (9H, s), 1,08 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,56-1,75 (2H, m), 1,86-1,99 (2H, m), 2,73 (1H, bs), 3,97 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,25 (2H, bs),

4,92 (2H, bs), 7,45-7,57 (2H, m), 7,76-7,80 (1H, m), 7,91 (1H, s), 7,94-7,99 (1H, m), 8,85 (1H, s).

(5) 4-butoxi-3-clorometil-2-neopentil-benzo{g}isoquinolin-1(2H)-ona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (9H, s), 1,08 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,57-1,76 (2H, m), 1,89-2,02 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,21 (2H, bs), 4,95 (2H, bs), 7,50-7,66 (2H, m), 7,98-8,09 (2H, m), 8,20 (1H, s), 9,04 (1H, s).

(6) 2-{(4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidrobenzo{g}isoquinolin-3-il)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 244-245° C.

Análisis elemental para $C_{31}H_{32}N_2O_4$

Calculado: C, 74,98; H, 6,50; N, 5,64.

Hallado: C, 74,73; H, 6,58; N, 5,60.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (9H, s), 1,05 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,53-1,71 (2H, m), 1,90-2,04 (2H, m), 4,12 (2H, bs), 4,15 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,14 (2H, s), 7,48-7,64 (2H, m), 7,68-7,83 (4H, m), 7,96-8,06 (2H, m), 8,21 (1H, s), 9,01 (1H, s).

(7) (4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidrobenzo{g}isoquinolin-3-il)metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (9H, s), 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9H, s), 1,50-1,73 (2H, m), 1,87-2,01 (2H, m), 3,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,62 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,73 (1H, bs), 7,48-7,64 (2H, m), 7,94-8,06 (2H, m), 8,11 (1H, s), 9,00 (1H, s).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentilbenzo{g}isoquinolin-1(2H)-ona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))
Punto de fusión 231-232° C.
Análisis elemental para $C_{23}H_{31}N_2O_2Cl$

Calculado: C, 68,55; H, 7,55; N, 6,95.

Hallado: C, 68,30; H, 7,80; N, 7,02.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,56-1,67 (2H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 4,05 (2H, bs), 4,14 (2H, bs), 4,30 (2H, bs), 7,64-7,75 (2H, m), 8,19-8,27 (2H, m), 8,32 (1H, s), 8,63 (3H, bs), 8,99 (1H, s).

Ejemplo 57

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-metoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 4-hidroxi-2-neopentil-6-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolin-3-carboxilato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))

Punto de fusión 130-131° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{24}NO_4F$

Calculado: C, 65,31; H, 6,92; N, 4,01.

Hallado: C, 65,32; H, 7,19; N, 3,92.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,86 (9H, s), 1,65 (9H, s), 4,51 (2H, bs), 7,30-7,40 (1H, m), 7,74 (1H, dd, J = 2,6, 9,0 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 5,4, 9,0 Hz), 10,68 (1H, s).

(2) 4-butoxi-2-neopentil-6-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolin-3-carboxilato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,49-1,60 (2H, m), 1,63 (9H, s), 1,73-1,86 (2H, m), 3,96 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,00 (2H, bs), 7,18-7,27 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J = 2,4, 9,4 Hz), 8,43 (1H, dd, J = 5,4, 8,8 Hz).

(3) Una solución de 4-butoxi-2-neopentil-6-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolin-3-carboxilato de ter-butilo (6,08 g, 15 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se

recristalizó a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener ácido 4-butoxi-2-neopentil-6-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolin-3-carboxílico (4,98 g, 95,0 %) como cristales.

Punto de fusión 141-142° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{24}NO_4F$

Calculado: C, 65,31; H, 6,92; N, 4,01.

Hallado: C, 65,38; H, 6,86; N, 3,90.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,48-1,60 (2H, m), 1,76-1,87 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,23 (2H, bs), 7,23-7,38 (2H, m), 8,43 (1H, dd, J = 5,5, 9,1 Hz).

(4) Una solución (8,68 g, 45 mmol) de ácido 4-butoxi-2-neopentil-6-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolin-3-carboxílico (1,05 g, 3 mmol) y metóxido de sodio al 20 % en metanol se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y, luego de acidificar la mezcla con ácido clorhídrico 1 N, se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de tetrahidrofurano - éter dietílico para obtener ácido 4-butoxi-6-metoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolin-3-carboxílico (0,96 g, 88,9 %) como cristales.

Punto de fusión 194-196° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{27}NO_5$

Calculado: C, 66,46; H, 7,53; N, 3,88.

Hallado: C, 66,39; H, 7,45; N, 3,88.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,91 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,51-1,62 (2H, m), 1,76-1,87 (2H, m), 3,91 (3H, s), 4,01 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,13 (2H, bs), 6,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(5) 4-butoxi-3-hidroximetil-6-metoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 124-125° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{29}NO_4$

Calculado: C, 69,14; H, 8,41; N, 4,03.

Hallado: C, 69,06; H, 8,41; N, 3,96.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,56-1,67 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 3,01 (1H, bs), 3,89 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,90 (3H, s), 4,17 (2H, bs), 4,85 (2H, bs), 6,94-6,98 (2H, m), 8,15-8,21 (1H, m).

(6) 4-butoxi-3-clorometil-6-metoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,53-1,71 (2H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 3,93 (3H, s), 3,96 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,24 (2H, bs), 4,88 (2H, bs), 7,07-7,30 (2H, m), 8,33-8,38 (1H, m).

(7) 2-{(4-butoxi-6-metoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 145-146° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{32}N_2O_5$

Calculado: C, 70,57; H, 6,77; N, 5,88.

Hallado: C, 70,60; H, 6,83; N, 5,93.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,51-1,66 (2H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,24 (2H, bs), 5,07 (2H, bs), 7,06 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,63-7,83 (4H, m), 8,32 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(8) (4-butoxi-6-metoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 138,5-139° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{38}N_2O_5$

Calculado: C, 67,24; H, 8,58; N, 6,27.

Hallado: C, 67,31; H, 8,85; N, 6,43.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,04 (3H, t, J =

7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,51-1,64 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 3,87 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,93 (3H, s), 4,11 (2H, bs), 4,56 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,68 (1H, bs), 7,03-7,09 (2H, m), 8,33 (1H, d, J = 9,6 Hz).

(9) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-metoxi-2-neopentil-1(2H)-1-oxo-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 172-174° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{31}N_2O_3Cl$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 62,00; H, 8,20; N, 7,23.

Hallado: C, 61,90; H, 8,11; N, 7,35.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52-1,64 (2H, m), 1,77-1,92 (2H, m), 3,93 (3H, s), 3,94 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,08 (2H, bs), 4,23 (2H, bs), 7,09 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,59 (3H, bs).

Ejemplo 58

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-benciloxi-4-butoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Ácido 6-benciloxi-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolin-3-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 57 (4))

Punto de fusión 163-164° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{31}NO_5$

Calculado: C, 71,37; H, 7,14; N, 3,20.

Hallado: C, 71,13; H, 7,10; N, 2,94.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,89 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,41-1,59 (2H, m), 1,69-1,84 (2H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,13 (2H, bs), 5,17 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,33-7,44 (5H, m), 8,22 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(2) 6-benciloxi-4-butoxi-3-hidroximetil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 95-95,5° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{33}NO_4$

Calculado: C, 73,73; H, 7,85; N, 3,31.

Hallado: C, 73,44; H, 7,77; N, 3,38.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45-1,64 (2H, m), 1,73-1,86 (2H, m), 2,57 (1H, bs), 3,80 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,18 (2H, bs), 4,84 (2H, bs), 5,18 (2H, s), 7,06-7,11 (2H, m), 7,31-7,47 (5H, m), 8,23 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(3) 6-benciloxi-4-butoxi-3-clorometil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46-1,65 (2H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,86 (2H, bs), 5,21 (2H, s), 7,12-7,48 (7H, m), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz).

(4) 2-{(6-benciloxi-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-

1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Análisis elemental para $C_{34}H_{36}N_2O_5$ 1/2H_2O

Calculado: C, 72,71; H, 6,64; N, 4,99.

Hallado: C, 72,74; H, 6,42; N, 5,26.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,00 (9H, s), 1,39-1,58 (2H, m), 1,64-1,89 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,10 (2H, bs), 5,06 (2H, bs), 5,20 (2H, s), 7,11-7,17 (2H, m), 7,31-7,47 (5H, m), 7,70-7,90 (4H, m), 8,30-8,35 (1H, m).

(5) (6-benciloxi-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 114-115° C.

Análisis elemental para $C_{31}H_{42}N_2O_5$

Calculado: C, 71,42; H, 8,10; N, 5,36.

Hallado: C, 71,34; H, 8,40; N, 5,39.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (9H, s), 1,02 (3H, t, J =

7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,46-1,59 (2H, m), 1,73-1,87 (2H, m), 3,76 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2H, bs), 4,54 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,66 (1H, bs), 5,21 (2H, s), 7,08 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,32-7,48 (5H, m), 8,33 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(6) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-benciloxi-4-butoxi-2-neopentil-1(2H)-1-oxo-isoquinolinona

(sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 234-236° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{35}N_2O_3Cl$

Calculado: C, 68,03; H, 7,69; N, 6,10.

Hallado: C, 67,96; H, 7,64; N, 5,93.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,89 (9H, s), 0,98 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,45-1,56 (2H, m), 1,71-1,82 (2H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,07 (2H, bs), 4,21 (2H, bs), 5,33 (2H, bs), 7,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,34-7,50 (5H, m), 8,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,52 (3H, bs).

Ejemplo 59

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-hidroxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una suspensión de (6-benciloxi-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (2,61 g, 5 mmol) y 5 % de paladio sobre carbono (1,5 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y etanol (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego de filtrar el paladio sobre carbono al 5 %, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener (4-butoxi-6-hidroxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (4,98 g, 95,0 %) como cristales.

Punto de fusión 195,5-197° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{36}N_2O_5$

Calculado: C, 66,64; H, 8,39; N, 6,48.

Hallado: C, 66,57; H, 8,58; N, 6,49.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,99 (9H, s), 1,45 (9H, s), 1,46-1,55 (2H, m), 1,72-1,81 (2H, m), 3,82 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,11 (2H, bs), 4,56 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,78 (1H, bs), 7,06-7,11 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,79 (1H, bs).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-hidroxi-2-neopentil-1(2H)-1-oxo-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 264-266° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{29}N_2O_3Cl$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 61,11; H, 7,96; N, 7,50.

Hallado: C, 61,22; H, 7,77; N, 7,56.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,89 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,50-1,61 (2H, m), 1,77-1,92 (2H, m), 3,89 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,05 (2H, bs), 4,20 (2H, bs), 7,03-7,08 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,50 (1H, s), 10,67 (1H, bs).

Ejemplo 60

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-6-propoxi-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una solución de (4-butoxi-6-hidroxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,52 g, 1,2 mmol), 1-bromobropano (0,16 ml, 1,2 mmol) y carbonato de potasio (0,16 g, 1,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-6-propoxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,50 g, 89,3 %) como una sustancia amorfa.

Análisis elemental para $C_{27}H_{42}N_2O_5$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 67,68; H, 8,94; N, 5,85.

Hallado: C, 67,87; H, 8,89; N, 5,95.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,08 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,50-1,65 (2H, m), 1,79-1,93 (4H, m), 3,83 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,01 (2H, bs), 4,04 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,55 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,67 (1H, bs), 7,02-7,08 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 9,6 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-6-propoxi-1(2H)-1-oxo-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 202-204° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{35}N_2O_3Cl$

Calculado: C, 64,29; H, 8,58; N, 6,82.

Hallado: C, 64,05; H, 8,29; N, 6,64.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,53-1,63 (2H, m), 1,72-1,86 (4H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,07 (2H, bs), 4,10 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,23 (2H, bs), 7,07 (1H,

d, J = 2,5Hz), 7,19 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,51 (3H, bs).

Ejemplo 61

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dibutoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) (4,6-dibutoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 60 (1))

Análisis elemental para $C_{28}H_{44}N_2O_5$

Calculado: C, 68,82; H, 9,08; N, 5,73.

Hallado: C, 68,66; H, 8,87; N, 5,54.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (9H, s), 1,51-1,64 (4H, m), 1,77-1,90 (4H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,08 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,56 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,67 (1H, bs), 7,02-7,08 (2H, m), 8,32 (1H, d, J = 9,4 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dibutoxi-2-neopentil-1(2H)-1-oxo-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 184-186° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{37}N_2O_3Cl$ $3/4H_2O$

Calculado: C, 63,00; H, 8,85; N, 6,39.

Hallado: C, 62,85; H, 8,88; N, 6,14.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (9H, s), 0,96 (3H, t, J = 7,8 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,42-1,60 (4H, m), 1,63-1,92 (4H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,11 (2H, bs), 4,15 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,23 (2H, bs), 7,07 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,57 (3H, bs).

Ejemplo 62

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-(2-metoxietoxi)-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) {4-butoxi-6-(2-metoxietoxi)-2-neopentil-1-

oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 60 (1))

Análisis elemental para $C_{27}H_{42}N_2O_6$

Calculado: C, 66,10; H, 8,63; N, 5,71.

Hallado: C, 66,22; H, 8,59; N, 5,41.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,52-1,64 (2H, m), 1,78-1,89 (2H, m), 3,49 (3H, s), 3,80-3,88 (4H, m), 4,20 (2H, bs), 4,22-4,25 (2H, m), 4,55 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,66 (1H, bs), 7,08-7,13 (2H, m), 8,30-8,35 (1H, m).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-(2-metoxietoxi)-2-neopentil-1(2H)-1-oxo-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 188-189° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{35}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 61,89; H, 8,26; N, 6,56.

Hallado: C, 61,55; H, 8,34; N, 6,59.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,51-1,62 (2H, m), 1,77-1,88 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,71-3,75 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,07 (2H, bs), 4,25-4,30 (4H, m), 7,09 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,21 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,55 (3H, bs).

Ejemplo 63

Clorhidrato de 3-(aminometil)-7-benciloxi-4-butoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una solución de ácido 5-benciloxi-2-(etoxicarbonil)benzoico (21,86 g, 120 mmol), 2-(neopentilamino)acetato de etilo (20,79 g, 120 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (28,76 g, 150 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (22,97 g, 150 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato

de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (300 ml), y se agregaron carbonato de potasio (33,17 g, 240 mmol) y bromuro de bencilo (35,7 ml, 300 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (50 ml) y se agregó una solución etanólica de etóxido de sodio al 20 % (34,04 g,. 100 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el componente eluido anteriormente se concentró para obtener 7-benciloxi-4-hidroxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo como un aceite. A una solución del 7-benciloxi-4-hidroxi-2-

neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo obtenido (3,26 g, 8 mmol), 1-butanol (1,1 ml, 12 mmol) y tributilfosfina (4,0 ml, 16 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (4,04 g, 16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 7-benciloxi-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (3,61 g, 97,0 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,51-1,66 (2H, m), 1,73-1,87 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,42 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,20 (2H, bs), 7,34-7,50 (6H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,6 Hz).

(2) Ácido 7-benciloxi-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolin-3-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 57

(4))

Análisis elemental para $C_{26}H_{31}NO_5$

Calculado: C, 71,37; H, 7,14; N, 3,20.

Hallado: C, 71,11; H, 7,35; N, 3,08.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,91 (9H, s), 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,44-1,59 (2H, m), 1,74-1,89 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,35 (2H, bs), 5,20 (2H, s), 7,31-7,51 (6H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,6 Hz).

(3) 7-benciloxi-4-butoxi-3-hidroximetil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 156,5-157° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{33}NO_4$

Calculado: C, 73,73; H, 7,85; N, 3,31.

Hallado: C, 73,76; H, 7,62; N, 3,42.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,47-1,64 (2H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 2,57 (1H, bs), 3,87 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,23 (2H, bs),

4,86 (2H, bs), 5,17 (2H, s), 7,25-7,51 (6H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,2 Hz).

(4) 7-benciloxi-4-butoxi-3-clorometil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,99 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,54-1,69 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,17 (2H, bs), 4,90 (2H, bs), 5,20 (2H, s), 7,33-7,50 (6H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(5) 2-{(7-benciloxi-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 120-121° C.

Análisis elemental para $C_{34}H_{36}N_2O_5$

Calculado: C, 73,89; H, 6,57; N, 5,07.

Hallado: C, 73,77; H, 6,28; N, 5,29.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,00 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,02 (9H, s), 1,44-1,62 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,06 (2H, bs), 5,08 (2H, bs), 5,18 (2H, s), 7,30-7,50 (6H, m), 7,67-7,90 (5H, m), 7,93 (1H, d, J = 2,6 Hz).

(6) (7-benciloxi-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 122-123° C.

Análisis elemental para $C_{31}H_{42}N_2O_5$

Calculado: C, 71,42; H, 8,10; N, 5,36.

Hallado: C, 71,31; H, 8,19; N, 5,39.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,00 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,45 (9H, s), 1,46-1,64 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,17 (2H, bs), 4,56 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,65 (1H, bs), 5,19 (2H, s), 7,30-7,50 (6H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,6 Hz).

(7) Clorhidrato de 3-(aminometil)-7-benciloxi-4-butoxi-2-neopentil-1(2H)-1-oxo-isoquinolina

(sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 202-204° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{35}N_2O_3Cl\ H_2O$

Calculado: C, 65,46; H, 7,82; N, 5,87.

Hallado: C, 65,57; H, 7,47; N, 5,49.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,91 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48-1,60 (2H, m), 1,76-1,91 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,08 (2H, bs), 4,23 (2H, bs), 5,27 (2H, s), 7,31-7,55 (6H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,51 (3H, bs).

Ejemplo 64

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-7-hidroxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) (4-butoxi-7-hidroxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo

515

(sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 59 (1))

Punto de fusión 237-238° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{36}N_2O_5$

Calculado: C, 66,64; H, 8,39; N, 6,48.

Hallado: C, 66,54; H, 8,41; N, 6,36.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,88 (9H, s), 0,96 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,40 (2H, m), 1,44-1,59 (9H, s), 1,40-1,55 (2H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 3,80 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,94 (2H, bs), 4,39 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,21 (1H, bs), 7,24 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 10,15 (1H, s).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-7-hidroxi-2-neopentil-1(2H)-1-oxo-isoquinolinona

(sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 238-239° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{29}N_2O_3Cl$

Calculado: C, 61,86; H, 7,92; N, 7,59.

Hallado: C, 61,80; H, 7,84; N, 7,52.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,89 (9H, s), 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44-1,63 (2H, m), 1,75-1,89 (2H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,08 (2H, bs), 4,20 (2H, bs), 7,31 (1H, dd, J = 2,8, 8,6 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,43 (3H, bs), 10,33 (1H, s).

Ejemplo 65

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-7-metoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) (4-butoxi-7-metoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 60 (1))

Punto de fusión 171-172° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{38}N_2O_5$ 1/4H_2O

Calculado: C, 66,57; H, 8,60; N, 6,21.

Hallado: C, 66,65; H, 8,77; N, 6,15.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,00 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,51-1,66 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,93 (3H, s), 4,14 (2H, bs), 4,56 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,66 (1H, bs), 7,28 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,6 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-7-metoxi-2-neopentil-1(2H)-1-oxo-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 210-212° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{31}N_2O_3Cl$

Calculado: C, 62,00; H, 8,20; N, 7,23.

Hallado: C, 61,97; H, 8,07; N, 7,28.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,91 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45-1,64 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,92 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,10 (2H, bs), 4,23 (2H, bs), 7,45 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,52 (3H, bs).

518

Ejemplo 66

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-7-etoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) (4-butoxi-7-etoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 60 (1))

Punto de fusión 140-142° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{40}N_2O_5$

Calculado: C, 67,80; H, 8,75; N, 6,08.

Hallado: C, 67,57; H, 8,51; N, 6,10.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,00 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,44 (9H, s), 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,49-1,67 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 3,85 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,11 (2H, bs), 4,16 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,56 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,65 (1H, bs), 7,27 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-7-etoxi-2-neopentil-1(2H)-1-oxo-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Análisis elemental para $C_{21}H_{33}N_2O_3Cl$ $1/2H_2O$

Calculado: C, 62,13; H, 8,44; N, 6,90.

Hallado: C, 62,21; H, 8,40; N, 7,15.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,91 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,49-1,60 (2H, m), 1,69-1,92 (2H, m), 3,92 (2H, bs), 4,12-4,22 (6H, m), 7,44 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,62-7,75 (2H, m), 8,54 (3H, bs).

Ejemplo 67

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-7-propoxi-1(2H)-isoquinolinona

(1) (4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-7-propoxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del

ejemplo 60 (1))

Punto de fusión 143,5-144,5° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{42}N_2O_5$

Calculado: C, 68,32; H, 8,92; N, 5,90.

Hallado: C, 68,30; H, 8,95; N, 6,02.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,00 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,51-1,65 (2H, m), 1,76-1,92 (4H, m), 3,85 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,09 (2H, bs), 4,56 (2H, d, J = 4,4 Hz), 4,62 (1H, bs), 7,28 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,7 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-7-propoxi-1(2H)-1-oxo-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 216-218° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{35}N_2O_3Cl$ 1/4H_2O

Calculado: C, 63,60; H, 8,61; N, 6,74.

Hallado: C, 63,84; H, 8,67; N, 6,80.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,90 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49-1,70 (2H, m), 1,73-1,90 (4H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,07 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,10 (2H, bs), 4,23 (2H, bs), 7,45 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,51 (3H, bs).

Ejemplo 68

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4,7-dibutoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) (4-butoxi-7-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 60 (1))

Análisis elemental para $C_{28}H_{44}N_2O_5$

Calculado: C, 68,82; H, 9,08; N, 5,73.

Hallado: C, 68,79; H, 9,34; N, 5,72.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,99 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,00

(9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,45 (9H, s), 1,46-1,64 (4H, m), 1,74-1,89 (4H, m), 3,85 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,07 (2H, bs), 4,10 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,55 (2H, d, J = 4,4 Hz), 4,61 (1H, bs), 7,28 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,8 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4,7-dibutoxi-2-neopentil-1(2H)-1-oxo-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))
Punto de fusión 192,5-193° C.
Análisis elemental para $C_{23}H_{37}N_2O_3Cl$ $1/4H_2O$
Calculado: C, 64,32; H, 8,80; N, 6,52.
Hallado: C, 64,38; H, 8,83; N, 6,49.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,91 (9H, s), 0,95-1,02 (6H, m), 1,41-1,60 (4H, m), 1,68-1,87 (4H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,11 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,23 (2H, bs), 7,44 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,54 (3H, bs).

Ejemplo 69

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-5,6-dimetoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una solución de 6-formil-2,3-dimetoxibenzoato de etilo (5,24 g, 22 mmol), dihidrogenofosfato de sodio (3,60 g, 30 mmol) y 2-metil-2-buteno (10,3 ml, 96,8 mmol) en t-butanol (20 ml), tetrahidrofurano (20 ml) y agua (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla obtenida se agregó clorito de sodio (6,76 g, 74,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener ácido 2-(etoxicarbonil)-3,4-dimetoxibenzoico (4,51 g, 80,7 %) como cristales.

Punto de fusión 148-149° C.

Análisis elemental para $C_{12}H_{14}O_6$

Calculado: C, 56,69; H, 5,55.

Hallado: C, 56,52; H, 5,64.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,87 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,43 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Una solución de ácido 2-(etoxicarbonil)-3,4-dimetoxibenzoico (4,45 g, 17,5 mmol), 2-(neopentilamino)acetato de etilo (3,47 g, 20 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,83 g, 20 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (50 ml) y se agregó una solución etanólica de etóxido de sodio al 20 % (34,04 g, 100 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N (150 ml) y se extrajo

con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 5,6-dimetoxi-4-hidroxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (3,21 g, 50,6 %) como un aceite.

Análisis elemental para $C_{19}H_{25}NO_6$ $1/2H_2O$

Calculado: C, 61,28; H, 7,04; N, 3,76.

Hallado: C, 61,61; H, 6,67; N, 3,85.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,90 (9H, s), 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,01 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,21 (2H, bs), 4,44 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,28 (1H, d, J = 9,2 Hz), 9,56 (1H, s).

(3) 4-butoxi-5,6-dimetoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

Punto de fusión 70-71° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{33}NO_6$

Calculado: C, 65,85; H, 7,93; N, 3,34.

Hallado: C, 65,64; H, 7,79; N, 3,45.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,95 (9H, s), 0,96 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,34-1,52 (5H, m), 1,65-1,80 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,89-3,96 (4H, m), 4,00 (3H, s), 4,42 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(4) Ácido 4-butoxi-5,6-dimetoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))
Punto de fusión 144-145,5° C.
Análisis elemental para $C_{21}H_{29}NO_6$ 1/4H_2O
Calculado: C, 63,70; H, 7,51; N, 3,54.
Hallado: C, 63,81; H, 7,28; N, 3,60.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,91 (9H, s), 0,95 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,37-1,52 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,89-3,97 (2H, m), 4,00 (3H, s), 4,10 (2H, bs), 7,22 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,9 Hz).

(5) 4-butoxi-5,6-dimetoxi-3-hidroximetil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 140-141° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{31}NO_5$ 1/4H_2O

Calculado: C, 66,03; H, 8,31; N, 3,67.

Hallado: C, 66,13; H, 8,22; N, 3,77.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,97 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46-1,64 (2H, m), 1,75-1,80 (2H, m), 2,39 (1H, s), 3,84 (3H, s), 3,86 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,98 (3H, s), 4,17 (2H, bs), 4,86 (2H, bs), 7,11 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,20 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(6) 4-butoxi-3-clorometil-5,6-dimetoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,98 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,47-1,64 (2H, m), 1,76-1,87 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,89 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,99 (3H, s), 4,12 (2H, bs), 4,92 (2H, bs), 7,24 (1H, d, J = 8,8 Hz),

8,28 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(7) 2-{(4-butoxi-5,6-dimetoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 122-123° C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{34}N_2O_6$

Calculado: C, 68,76; H, 6,76; N, 5,53.

Hallado: C, 68,72; H, 6,71; N, 5,58.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,99 (9H, s), 1,41-1,53 (2H, m), 1,75-1,89 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,94-3,95 (4H, m), 3,99 (3H, s), 5,13 (2H, bs), 7,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,67-7,84 (4H, m), 8,25 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(8) (4-butoxi-5,6-dimetoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Análisis elemental para $C_{26}H_{40}N_2O_6$

Calculado: C, 65,52; H, 8,46; N, 5,88.

Hallado: C, 65,17; H, 8,30; N, 5,89.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,98 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (9H, s), 1,46-1,55 (2H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 3,80 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,85 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,14 (2H, bs), 4,56 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,67 (1H, bs), 7,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(9) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-5,6-dimetoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))
Punto de fusión 156-157° C.
Análisis elemental para $C_{21}H_{33}N_2O_4Cl$
Calculado: C, 61,08; H, 8,05; N, 6,78.
Hallado: C, 60,71; H, 8,05; N, 6,78.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,88 (9H, s), 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43-1,54 (2H, m), 1,76-1,83 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (2H, bs), 3,94 (3H, s), 4,07 (2H, bs), 4,22 (2H, s), 7,40 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,11 (1H, d, J

530

= 9,0 Hz), 8,52 (3H, bs).

Ejemplo 70

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dimetoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Ácido 2-(etoxicarbonil)-4,5-dimetoxibenzoico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 69 (1))

Punto de fusión 130-131° C.

Análisis elemental para $C_{12}H_{14}O_6$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 55,70; H, 5,65.

Hallado: C, 56,06; H, 5,53.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,98 (6H, s), 4,40 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,22 (1H, s), 7,50 (1H, s), 8,01 (1H, s).

(2) 6,7-dimetoxi-4-hidroxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 69

531

(2))

Análisis elemental para $C_{19}H_{25}NO_6$

Calculado: C, 62,80; H, 6,93; N, 3,85.

Hallado: C, 62,58; H, 6,89; N, 3,82.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,85 (9H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,04 (6H, s), 4,47 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,55 (2H, bs), 7,49 (1H, s), 7,85 (1H, s), 11,04 (1H, s).

(3) 4-butoxi-6,7-dimetoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,94 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49-1,67 (2H, m), 1,74-1,87 (2H, m), 3,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,01 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,14 (2H, bs), 4,42 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,15 (1H, s), 7,83 (1H, s).

(4) Ácido 4-butoxi-6,7-dimetoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 209-210° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{29}NO_6$

Calculado: C, 64,43; H, 7,47; N, 3,58.

Hallado: C, 64,14; H, 7,34; N, 3,46.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,91 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,44-1,65 (2H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,03-4,18 (7H, m), 6,60 (1H, s), 7,31 (1H, s).

(5) 4-butoxi-6,7-dimetoxi-3-hidroximetil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 142-143° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{31}NO_5$ 1/4H_2O

Calculado: C, 66,03; H, 8,31; N, 3,67.

Hallado: C, 66,32; H, 8,46; N, 3,83.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,95 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,55-1,67 (2H, m), 1,77-1,87 (2H, m), 3,65 (1H, bs), 3,80 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,95 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,22 (2H, bs), 4,84 (2H, bs), 6,76 (1H, s), 7,57 (1H, s).

(6) 4-butoxi-3-clorometil-6,7-dimetoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,00 (9H, s), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,58-1,73 (2H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 3,97 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,02 (6H, s), 4,21 (2H, bs), 4,90 (2H, bs), 7,12 (1H, s), 7,82 (1H, s).

(7) 2-{(4-butoxi-6,7-dimetoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 210-212° C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{34}N_2O_6$

Calculado: C, 68,76; H, 6,76; N, 5,53.

Hallado: C, 68,61; H, 6,65; N, 5,55.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,02 (9H, s), 1,49-1,67 (2H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 3,99 (3H, s), 4,00 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,10

(2H, bs), 5,07 (2H, s), 7,13 (1H, s), 7,68-7,83 (5H, m).

(8) (4-butoxi-6,7-dimetoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 197-198° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{40}N_2O_6$ $1/2H_2O$

Calculado: C, 64,31; H, 8,51; N, 5,77.

Hallado: C, 64,68; H, 8,43; N, 5,62.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,00 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (9H, s), 1,55-1,70 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,10 (2H, bs), 4,56 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,80 (1H, bs), 7,03 (1H, s), 7,77 (1H, s).

(9) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6,7-dimetoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 231-233° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{33}N_2O_4Cl$ H_2O

Calculado: C, 58,53; H, 8,19; N, 6,50.

Hallado: C, 58,77; H, 8,23; N, 6,61.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,90 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,53-1,65 (2H, m), 1,77-1,88 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,95 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,09 (2H, bs), 4,22 (2H, s), 7,10 (1H, s), 7,65 (1H, s), 8,56 (3H, bs).

Ejemplo 71

Clorhidrato de 5-(aminometil)-4-butoxi-6-neopentiltieno[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

(1) Ácido 3-(etoxicarbonil)-2-tiofenocarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 69 (1))

Punto de fusión 80-81° C.

Análisis elemental para $C_8H_8O_4S$

Calculado: C, 47,99; H, 4,03.

Hallado: C, 47,91; H, 3,79.

536 540

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,50 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,63 (1H, d, J = 5,3 Hz).

(2) 4-hidroxi-6-neopentil-7-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 69 (2))

Punto de fusión 95,5-97° C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{19}NO_4S$

Calculado: C, 58,23; H, 6,19; N, 4,53.

Hallado: C, 58,12; H, 6,01; N, 4,48.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,85 (9H, s), 1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,47 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,53 (2H, bs), 7,55 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,72 (1H, d, J = 5,1 Hz), 10,66 (1H, s).

(3) 4-butoxi-6-neopentil-7-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del

ejemplo 1 (2))

Punto de fusión 74-74,5° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{27}NO_4S$

Calculado: C, 62,44; H, 7,45; N, 3,83.

Hallado: C, 62,48; H, 7,70; N, 3,89.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,94 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,49-1,60 (2H, m), 1,70-1,84 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,41 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,32 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,72 (1H, d, J = 5,2Hz).

(4) Ácido 4-butoxi-6-neopentil-7-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-5-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 111-112° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{23}NO_4S$

Calculado: C, 60,51; H, 6,87; N, 4,15.

Hallado: C, 60,53; H, 6,87; N, 4,29.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,95 (9H, s), 0,98 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,43-1,61 (2H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 4,08

(2H, t, J = 6,4 Hz), 4,31 (2H, bs), 5,98 (1H, bs), 7,34 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,2Hz).

(5) 4-butoxi-5-hidroximetil-6-neopentiltieno[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 110-111° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{25}NO_3S$

Calculado: C, 63,13; H, 7,79; N, 4,33.

Hallado: C, 63,11; H, 7,59; N, 4,44.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,97 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,47-1,68 (2H, m), 1,76-1,89 (2H, m), 3,98 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,22 (2H, bs), 4,86 (2H, bs), 7,24 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 5,4 Hz).

(6) 4-butoxi-5-clorometil-6-neopentiltieno[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,01 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,52-1,63 (2H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 4,01

(2H, t, J = 6,4 Hz), 4,20 (2H, bs), 4,89 (2H, bs), 7,30 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 5,2 Hz).

(7) 2-{(4-butoxi-6-neopentil-7-oxo-6,7-dihidrotieno{2,3-c}piridin-5-il)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 118-119° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{28}N_2O_4S$

Calculado: C, 66,35; H, 6,24; N, 6,19.

Hallado: C, 66,26; H, 6,17; N, 6,27.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,99 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,03 (9H, s), 1,41-1,60 (2H, m), 1,76-1,91 (2H, m), 4,08 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,14 (2H, bs), 5,08 (2H, s), 7,30 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,69-7,84 (4H, m).

(8) (4-butoxi-6-neopentil-7-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-5-il)metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 131-131,5° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{34}N_2O_4S$

Calculado: C, 62,53; H, 8,11; N, 6,63.

Hallado: C, 62,47; H, 8,13; N, 6,63.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,01 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,44 (9H, s), 1,46-1,68 (2H, m), 1,75-1,89 (2H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,17 (2H, bs), 4,56 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,70 (1H, bs), 7,27 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,68 (1H, d, J = 5,5 Hz).

(9) Clorhidrato de 5-(aminometil)-4-butoxi-6-neopentiltieno[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Análisis elemental para $C_{17}H_{27}N_2O_2ClS$ 1/4H_2O

Calculado: C, 56,18; H, 7,63; N, 7,71.

Hallado: C, 56,01; H, 7,64; N, 7,67.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,91 (9H, s), 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45-1,56 (2H, m), 1,73-1,83 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,13 (2H, bs), 4,23 (2H, bs), 7,47 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,16 (1H, d, J = 5,1 Hz),

8,53 (3H, bs).

Ejemplo 72

Clorhidrato de 6-(aminometil)-7-butoxi-5-neopentiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

(1) Ácido 2-(etoxicarbonil)-3-tiofenocarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 69 (1))

Punto de fusión 94-95° C.

Análisis elemental para $C_8H_8O_4S$

Calculado: C, 47,99; H, 4,03.

Hallado: C, 47,91; H, 3,79.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,28 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,89 (1H, d, J = 5,1 Hz).

(2) 7-hidroxi-5-neopentil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del

ejemplo 69 (2))

Punto de fusión 110-111° C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{19}NO_4S$

Calculado: C, 58,23; H, 6,19; N, 4,53.

Hallado: C, 58,28; H, 6,19; N, 4,50.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,86 (9H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,48 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,72 (1H, d, J = 5,2 Hz), 10,62 (1H, s).

(3) 7-butoxi-5-neopentil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,94 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,43-1,61 (2H, m), 1,70-1,84 (2H, m), 4,07 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,41 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 5,3Hz).

(4) Ácido 7-butoxi-5-neopentil-4-oxo-4,5-

dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))
Punto de fusión 137-138° C.
Análisis elemental para $C_{17}H_{23}NO_4S$
Calculado: C, 60,51; H, 6,87; N, 4,15.
Hallado: C, 60,66; H, 6,86; N, 4,10.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,93 (9H, s), 0,98 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,43-1,61 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 4,14 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,21 (2H, bs), 6,83 (1H, bs), 7,44 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 5,3Hz).

(5) 7-butoxi-6-hidroximetil-5-neopentiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))
Punto de fusión 102-103° C.
Análisis elemental para $C_{17}H_{25}NO_3S$ 1/2H_2O
Calculado: C, 61,42; H, 7,88; N, 4,21.
Hallado: C, 61,39; H, 7,61; N, 4,36.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,95 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,47-1,66 (2H, m), 1,75-1,89 (2H, m), 3,10

(1H, bs), 4,04 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,15 (2H, bs), 4,83 (2H, bs), 7,22-7,26 (1H, m), 7,52-7,56 (1H, m).

(6) 7-butoxi-6-clorometil-5-neopentiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,01 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,52-1,63 (2H, m), 1,77-1,88 (2H, m), 4,08 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,87 (2H, bs), 7,35 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,68 (1H, d, J = 5,5 Hz).

(7) 2-{(7-butoxi-5-neopentil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-il)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 136-137° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{28}N_2O_4S$

Calculado: C, 66,35; H, 6,24; N, 6,19.

Hallado: C, 66,27; H, 6,14; N, 6,22.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,99 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,02

545

(9H, s), 1,45-1,60 (2H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 4,14 (2H, bs), 4,16 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,07 (2H, s), 7,29 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,69-7,83 (4H, m).

(8) (7-butoxi-5-neopentil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-il)metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 141-142° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{34}N_2O_4S$

Calculado: C, 62,53; H, 8,11; N, 6,63.

Hallado: C, 62,50; H, 8,08; N, 6,66.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,01 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,44 (9H, s), 1,49-1,64 (2H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,56 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,70 (1H, bs), 7,29 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,64 (1H, d, J = 5,1 Hz).

(9) Clorhidrato de 6-(aminometil)-7-butoxi-5-neopentiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (sintetizado de

acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 204-206° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{27}N_2O_2ClS$

Calculado: C, 56,89; H, 7,58; N, 7,80.

Hallado: C, 56,98; H, 7,46; N, 7,61.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,91 (9H, s), 0,98 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,44-1,59 (2H, m), 1,71-1,92 (2H, m), 4,07 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,09 (2H, bs), 4,24 (2H, d, J = 5,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,58 (3H, bs).

Ejemplo 74

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-bromo-4-butoxi-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6-bromo-4-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))

Punto de fusión 74-75° C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{18}NO_4Br$

Calculado: C, 52,19; H, 4,93; N, 3,80.

Hallado: C, 52,15; H, 4,89; N, 3,85.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,82 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,78-1,88 (1H, m), 4,39 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,49 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,31 (1H, d, J = 8,4 Hz), 11,14 (1H, s).

(2) 6-bromo-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

Punto de fusión 88-89° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{26}NO_4Br$

Calculado: C, 56,61; H, 6,18; N, 3,30.

Hallado: C, 56,64; H, 6,13; N, 3,38.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,90 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,48-1,63 (2H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 2,05-2,19 (1H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,4 Hz), 3,95 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,46 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,0, 8,6

Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(3) Ácido 6-bromo-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 177-178° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{22}NO_4Br$

Calculado: C, 54,56; H, 5,60; N, 3,53.

Hallado: C, 54,57; H, 5,63; N, 3,57.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45-1,63 (2H, m), 1,75-1,89 (2H, m), 2,07-2,23 (1H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,02 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,81 (1H, bs), 7,65 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 7,81 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(4) 6-bromo-4-butoxi-3-hidroximetil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 92-93° C.

549

Análisis elemental para $C_{18}H_{24}NO_3Br$ 1/2H_2O

Calculado: C, 55,25; H, 6,43; N, 3,58.

Hallado: C, 55,62; H, 6,35; N, 3,75.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,50-1,68 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 2,11-2,28 (1H, m), 2,47 (1H, bs), 3,88 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,08 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,80 (2H, s), 7,55 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(5) 6-bromo-4-butoxi-3-clorometil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,95 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,52-1,75 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,04-2,23 (1H, m), 3,98 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,07 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,80 (2H, s), 7,63 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,4 Hz).

550

(6) 2-{(6-bromo-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,96 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44-1,58 (2H, m), 1,79-1,95 (2H, m), 2,08-2,22 (1H, m), 3,95-4,05 (4H, m), 5,02 (2H, s), 7,59 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,71-7,90 (5H, m), 8,27 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(7) (6-bromo-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 138-139° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{33}N_2O_4Br$

Calculado: C, 57,38; H, 6,91; N, 5,82.

Hallado: C, 57,41; H, 6,79; N, 5,76.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9H, s), 1,53-1,67 (2H, m),

1,80-1,93 (2H, m), 2,05-2,23 (1H, m), 3,85 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,98 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,41 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,73 (1H, bs), 7,59 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-bromo-4-butoxi-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))
Punto de fusión 133-134° C.
Análisis elemental para $C_{18}H_{26}N_2O_2BrCl$ 1/2H_2O
Calculado: C, 50,66; H, 6,38; N, 6,56.
Hallado: C, 51,05; H, 6,56; N, 6,68.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,88 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46-1,65 (2H, m), 1,76-1,91 (2H, m), 1,96-2,10 (1H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,96 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,18 (2H, d, J = 4,4 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,69 (3H, bs).

Ejemplo 75

552

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo

(1) Una mezcla (6-bromo-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 74 (7)) (2,41 g, 5 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,21 g, 0,5 mmol) y trietilamina (0,77 ml, 5,5 mmol) en dimetilsulfóxido (30 ml) y metanol (20 ml) se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla obtenida se agregó acetato de paladio (0,11 g, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó con calentamiento en una atmósfera de monóxido de carbono a 60 C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-butoxi-3-{{(ter-butoxicarbonil)amino}metil}-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de

metilo (1,92 g, 83,5 %) como cristales.

Punto de fusión 148-149° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{36}N_2O_6$

Calculado: C, 65,20; H, 7,88; N, 6,08.

Hallado: C, 65,30; H, 7,67; N, 6,17.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,97 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9H, S), 1,56-1,71 (2H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 3,89 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,99 (3H, s), 4,01 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,77 (1H, bs), 8,09 (1H, dd, J = 1,9, 8,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,47 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 135-136° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{29}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 60,52; H, 7,36; N, 7,06.

Hallado: C, 60,20; H, 7,48; N, 7,02.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,51-1,70 (2H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 1,99-2,11 (1H, m), 3,95-4,01 (7H, m), 4,21 (2H, s), 8,11 (1H, dd, J = 1,4, 8,2 Hz), 8,35 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,70 (3H, bs).

Ejemplo 76

Clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico

(1) A una solución de 4-butoxi-3-{{(ter-butoxicarbonil)amino}metil}-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 75 (1)) (1,61 g, 3,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se agregó hidróxido de sodio 1 N (5 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó

con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter dietílico para obtener ácido 4-butoxi-3-{{(ter-butoxicarbonil)amino}metil}-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (1,54 g, 98,7 %) como cristales.

Punto de fusión 185-186° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{34}N_2O_6$

Calculado: C, 64,55; H, 7,67; N, 6,27.

Hallado: C, 64,77; H, 7,40; N, 6,10.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,96 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,49 (9H, S), 1,50-1,72 (2H, m), 1,84-1,98 (2H, m), 2,14-2,21 (1H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,55 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,37 (1H, bs), 8,08-8,13 (1H, m), 8,35-8,46 (2H, m).

(2) Clorhidrato 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del

ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 238-239° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{27}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 59,60; H, 7,11; N, 7,32.

Hallado: C, 59,42; H, 7,04; N, 7,18.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,50-1,69 (2H, m), 1,80-1,93 (2H, m), 1,99-2,12 (1H, m), 3,97 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,99 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,21 (2H, s), 8,09 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 8,34 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,69 (3H, bs).

Ejemplo 77

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida

(1) Una solución de ácido 4-butoxi-3-{{(ter-butoxicarbonil)amino}metil}-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (Ejemplo 76 (1)) (0,45 g, 3,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,38 g, 2 mmol) y sal

de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,30 g, 2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener {(6-aminocarbonil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,35 g, 79,5 %) como cristales.

Punto de fusión 159-160° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{35}N_3O_5$

Calculado: C, 64,70; H, 7,92; N, 9,43.

Hallado: C, 64,53; H, 8,01; N, 9,53.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,96 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (9H, S), 1,49-1,63 (2H, m), 1,80-1,95 (2H, m), 2,10-2,21 (1H, m), 3,87 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,52 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,07 (1H, bs), 5,99 (1H, bs), 6,48 (1H, bs), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,10 (1H, s), 8,35 (1H, d, J

= 8,0 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 171-173° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{28}N_3O_3Cl\ H_2O$

Calculado: C, 57,06; H, 7,56; N, 10,51.

Hallado: C, 57,41; H, 7,62; N, 10,59.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,89 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48-1,66 (2H, m), 1,80-2,07 (3H, m), 3,94-4,00 (4H, m), 4,20 (2H, s), 7,70 (1H, s), 8,04 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,35 (1H, s), 8,60 (3H, bs).

Ejemplo 78

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarbonitrilo

(1) Una solución de {(6-aminocarbonil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (Ejemplo 77 (1)) (0,54 g, 1,2 mmol) y cloruro cianúrico (0,66 g, 3,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mmol) se agitó a 0 C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener (4-butoxi-6-ciano-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,41 g, 80,4 %) como cristales.

Punto de fusión 126-127° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9H, s), 1,48-1,67 (2H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 2,11-2,25 (1H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,02 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,73 (1H, bs), 7,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,01 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarbonitrilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 135-136° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,41-1,64 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 1,99-2,08 (1H, m), 3,93-4,02 (4H, m), 4,20 (2H, s), 7,99 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,24 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,74 (3H, bs).

Ejemplo 79

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-hidroximetil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolina

(1) A una solución de ácido 4-butoxi-3-{{(ter-butoxicarbonil)amino}metil}-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 76 (1))

(0,45 g, 3,5 mmol) y N-metilmorfolina (0,13 ml, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agregó cloroformato de etilo (0,12 ml, 1,2 mmol) a 0 C, y la mezcla se agitó a 0° C durante 10 minutos. A la mezcla obtenida se agregó tetrahidroborato de sodio (0,11 g, 3 mmol) y la mezcla se agitó a 0 C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener (4-butoxi-6-hidroximetil-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,33 g, 76,7 %) como cristales.

Punto de fusión 153-154° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{36}N_2O_5$

Calculado: C, 66,64; H, 8,39; N, 6,48.

Hallado: C, 66,61; H, 8,21; N, 6,44.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40-1,57 (11H, m), 1,78-1,92 (2H,

m), 2,11-2,24 (1H, m), 3,80 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,97 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,50 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,82 (2H, s), 5,25 (1H, bs), 7,39-7,51 (2H, m), 8,17-8,21 (1H, m).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-hidroximetil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolina
(sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Análisis elemental para $C_{19}H_{29}N_2O_3Cl$ $1/2H_2O$
Calculado: C, 60,39; H, 8,00; N, 7,41.
Hallado: C, 60,00; H, 7,07; N, 7,07.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,51-1,62 (2H, m), 1,82-2,02 (3H, m), 3,91-3,99 (4H, m), 4,69 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,30 (2H, s), 5,53 (1H, bs), 7,52-7,62 (1H, m), 7,74 (1H, s), 8,21-8,30 (1H, m), 8,64 (3H, bs).

Ejemplo 80

Clorhidrato de N-{3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-

563

1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}-N'-metilurea

(1) Una solución de ácido 4-butoxi-3-{{(ter-butoxicarbonil)amino}metil}-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 76 (1)) (0,45 g, 1 mmol), azida de difenilfosforilo (0,26 ml, 1,2 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (20 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo con agitación durante una hora. A la mezcla obtenida se agregó una solución de metilamina 2 N en tetrahidrofurano (1 ml, 2 mmol), y la mezcla se mantuvo a reflujo con agitación durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se

recristalizó a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener {4-butoxi-2-isobutil-6-{{(metilamino)carboni}amino}-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,39 g, 83,0 %) como una sustancia amorfa.

Análisis elemental para $C_{25}H_{38}N_4O_5$

Calculado: C, 63,27; H, 8,07; N, 11,81.

Hallado: C, 62,96; H, 8,35; N, 11,55.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,93 (6H, d, J = 5,8 Hz), 0,95 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,45-1,54 (11H, m), 1,64-1,82 (2H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 2,86 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,83 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,98 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,50 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,02 (1H, bs), 5,98 (1H, bs), 6,99-7,04 (2H, m), 8,06-8,10 (1H, m), 8,39 (1H, s).

(2) Clorhidrato de N-{3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}-N'-metilurea (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 181-183° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{31}N_4O_3Cl$ 1/2H_2O

Calculado: C, 57,20; H, 7,68; N, 13,34.

Hallado: C, 57,13; H, 7,66; N, 13,40.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,87 (6H, d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46-1,65 (2H, m), 1,78-2,07 (3H, m), 3,87-3,93 (4H, m), 4,14 (2H, d, J = 4,6 Hz), 6,74 (1H, bs), 7,48 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,53 (3H, bs), 9,60 (1H, s).

Ejemplo 81

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinilcarbamato de metilo

(1) 4-butoxi-3-{{(ter-butoxicarbonil)amino}-metil}-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinilcarbamato de metilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 80 (1))

Análisis elemental para $C_{25}H_{38}N_4O_5$

Calculado: C, 63,14; H, 7,84; N, 8,84.

Hallado: C, 62,99; H, 7,87; N, 9,01.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,95 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (9H, s), 1,52-1,67 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 2,09-2,23 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,88 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,98 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,51 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,80 (1H, bs), 7,09 (1H, bs), 7,36 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinilcarbamato de metilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 166-168° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{30}N_3O_4Cl$ 1/4H_2O

Calculado: C, 57,69; H, 7,38; N, 10,09.

Hallado: C, 57,59; H, 7,66; N, 10,02.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,87 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,47-1,65 (2H, m), 1,79-2,04 (3H, m), 3,73 (3H, s), 3,89-3,94 (4H, m), 4,15 (2H, d, J = 4,6 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 1,8, 8,8 Hz), 8,03 (1H, d,

J = 1,8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,62 (3H, bs), 10,28 (1H, s).

Ejemplo 82

Clorhidrato de 6-amino-3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una solución de ácido 4-butoxi-3-{{(ter-butoxicarbonil)amino}metil}-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 76 (1)) (0,45 g, 1 mmol), azida de difenilfosforilo (0,26 ml, 1,2 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (20 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo con agitación durante una hora. A la mezcla obtenida se agregó 9H-fluorenilmetanol (0,29

g, 1,5 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo con agitación durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se recristalizó a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener 9H-fluoren-9-ilmetil-4-butoxi-3-{{(ter-butoxicarbonil)amino}metil}-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinilcarbamato (0,53 g, 82,8 %) como cristales.

Punto de fusión 137-138° C.

Análisis elemental para $C_{38}H_{45}N_3O_6$

Calculado: C, 71,34; H, 7,09; N, 6,57.

Hallado: C, 71,09; H, 7,03; N, 6,63.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,95 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46 (9H, s), 1,47-1,61 (2H, m), 1,79-1,90 (2H, m), 2,09-2,23 (1H, m), 3,85 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,97 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,28 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,50 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,61 (2H, d, J =

569

6,2 Hz), 4,80 (2H, bs), 7,11-7,16 (1H, m), 7,29-7,46 (4H, m), 7,63 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,79 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,87 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) A una solución de 9H-fluoren-9-ilmetil-4-butoxi-3-{{(ter-butoxicarbonil)amino}metil}-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinilcarbamato (0,45 g, 0,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agregó pirrolidina (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (6-amino-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,23 g, 79,3 %) como cristales.

Punto de fusión 175-176° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{35}N_3O_4$

Calculado: C, 66,16; H, 8,45; N, 10,06.

570

Hallado: C, 66,10; H, 8,74; N, 10,05.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46 (9H, s), 1,50-1,64 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 2,05-2,22 (1H, m), 3,82 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,93 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,16 (2H, s), 4,47 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,69 (1H, bs), 6,778-6,83 (2H, m), 8,21 (1H, d, J = 9,2 Hz).

(3) Diclorhidrato de 6-amino-3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))
Punto de fusión 245-247° C.
Análisis elemental para $C_{18}H_{29}N_3O_2Cl_2$
Calculado: C, 55,38; H, 7,49; N, 10,76.
Hallado: C, 55,02; H, 7,47; N, 10,72.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,86 (6H, d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,44-1,63 (2H, m), 1,77-2,02 (3H, m), 3,84-3,90 (4H, m), 4,11 (2H, d, J = 4,0 Hz), 6,30 (3H, bs), 6,91-7,01 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,60 (3H, bs).

Ejemplo 83

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-bromo-4-butoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 6-bromo-4-hidroxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (1))

Punto de fusión 105-106° C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{20}NO_4Br$

Calculado: C, 53,42; H, 5,37; N, 3,66.

Hallado: C, 53,75; H, 5,25; N, 3,61.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,84 (9H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,54 (2H, bs), 7,78 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,28 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,4 Hz), 10,72 (1H, s).

(2) 6-bromo-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (2))

Punto de fusión 107,5-108° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{28}NO_4Br$

Calculado: C, 57,54; H, 6,44; N, 3,20.

Hallado: C, 57,54; H, 6,48; N, 3,18.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,93 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,44-1,61 (2H, m), 1,73-1,87 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,06 (2H, bs), 4,43 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(3) Ácido 6-bromo-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (3))

Punto de fusión 152-153° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{24}NO_4Br$

Calculado: C, 55,62; H, 5,90; N, 3,41.

Hallado: C, 55,58; H, 5,80; N, 3,35.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,93 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46-1,65 (2H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 4,02

(2H, t, J = 6,4 Hz), 4,22 (2H, bs), 6,50 (1H, bs), 7,67 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(4) 6-bromo-4-butoxi-3-hidroximetil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (4))

Punto de fusión 162-163° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{26}NO_3Br$

Calculado: C, 57,58; H, 6,61; N, 3,53.

Hallado: C, 57,60; H, 6,55; N, 3,49.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,95 (9H, s), 1,05 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,51-1,69 (2H, m), 1,80-1,93 (2H, m), 2,88 (1H, t, J = 5,8 Hz), 3,88 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,18 (2H, bs), 4,86 (2H, bs), 7,49 (1H, dd, J = 1,8, 8,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(5) 6-bromo-4-butoxi-3-clorometil-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,98 (9H, s), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,52-1,70 (2H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,18 (2H, bs), 4,86 (2H, bs), 7,67 (1H, dd, J = 1,8, 8,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(6) 2-{(6-bromo-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 4 (6))

Punto de fusión 134-136° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{29}N_2O_4Br$

Calculado: C, 61,72; H, 5,56; N, 5,33.

Hallado: C, 61,92; H, 5,49; N, 5,32.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,02 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46-1,65 (2H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,05 (2H, bs), 5,07 (2H, s), 7,58 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,60-7,84 (4H, m), 7,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(7) (6-bromo-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (6))

Punto de fusión 130-131° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{35}N_2O_4Br$

Calculado: C, 58,18; H, 7,12; N, 5,65.

Hallado: C, 58,50; H, 7,09; N, 5,56.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,99 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,46-1,68 (2H, m), 1,80-1,93 (2H, m), 3,85 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,56 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,71 (1H, bs), 7,58 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-bromo-4-butoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 114-115° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{28}N_2O_2BrCl$

Calculado: C, 52,85; H, 6,54; N, 6,49.

576 580

Hallado: C, 52,60; H, 6,62; N, 6,44.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,90 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46-1,64 (2H, m), 1,77-1,90 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,12 (2H, bs), 4,24 (2H, s), 7,79 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 7,87 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (3H, bs).

Ejemplo 84

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo

(1) 4-butoxi-3-{{(ter-butoxicarbonil)amino}metil}-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 75 (1))

Análisis elemental para $C_{26}H_{38}N_2O_6$

Calculado: C, 65,80; H, 8,07; N, 5,90.

Hallado: C, 66,03; H, 8,33; N, 6,05.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,00 (9H, s), 10,6 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46 (9H, S), 1,53-1,71 (2H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,99 (3H, s), 4,14 (2H, bs), 4,59 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,79 (1H, bs), 8,06 (1H, dd, J = 1,7, 8,4 Hz), 8,38 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 123-124° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{31}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 61,38; H, 7,60; N, 6,82.

Hallado: C, 61,08; H, 7,82; N, 6,82.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,92 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,55-1,66 (2H, m), 1,79-1,91 (2H, m), 3,95 (3H, s), 3,97 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,28 (2H, s), 8,11 (1H, dd, J = 1,6, 8,6 Hz), 8,34 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,56 (3H, bs).

513

Ejemplo 85

Clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico

(1) Ácido 4-butoxi-3-{{(ter-butoxicarbonil)amino}metil}-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 76 (1))
Punto de fusión 130-131° C.
Análisis elemental para $C_{25}H_{36}N_2O_6$
Calculado: C, 65,20; H, 7,88; N, 6,08.
Hallado: C, 64,92; H, 7,88; N, 6,04.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,99 (9H, s), 1,08 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50 (9H, S), 1,56-1,73 (2H, m), 1,85-1,99 (2H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,61 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,64 (1H, bs), 8,31 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,28-8,33 (2H, m).

(2) Clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico

(sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 255-257° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{29}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 60,52; H, 7,36; N, 7,06.

Hallado: C, 60,42; H, 7,35; N, 7,01.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,92 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,54-1,66 (2H, m), 1,79-1,92 (2H, m), 3,97 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,13 (2H, bs), 4,28 (2H, s), 8,09 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 8,33 (1H, bs), 8,34 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,60 (3H, bs).

Ejemplo 86

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida

(1) {(6-aminocarbonil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 77 (1))

Punto de fusión 172-173° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{37}N_3O_5$ 1/2(i-Pr)$_2$O

Calculado: C, 65,86; H, 8,49; N, 8,23.

Hallado: C, 65,53; H, 8,75; N, 8,17.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,99 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (9H, S), 1,47-1,68 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 3,71 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,58 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,97 (1H, bs), 5,91 (1H, bs), 6,39 (1H, bs), 7,75 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 237-238° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{30}N_3O_3Cl$ 1/2H_2O

Calculado: C, 59,32; H, 7,72; N, 10,38.

Hallado: C, 59,45; H, 7,63; N, 10,20.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,91 (9H, s), 1,00 (3H, t, J =

7,4 Hz), 1,48-1,67 (2H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 3,98 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,12 (2H, bs), 4,26 (2H, s), 7,70 (1H, s), 8,04 (1H, dd, J = 1,2, 8,2 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,37 (1H, s), 8,58 (3H, bs).

Ejemplo 87

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarbonitrilo

(1) (4-butoxi-6-ciano-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 78 (7))

Punto de fusión 162-163° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{35}N_3O_4$

Calculado: C, 68,00; H, 7,99; N, 9,52.

Hallado: C, 67,97; H, 8,13; N, 9,44.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 1,00 (9H, s), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (9H, s), 1,53-1,68 (2H, m), 1,82-1,90

(2H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,17 (2H, bs), 4,58 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,70 (1H, bs), 7,68 (1H, dd, J = 1,6, 8,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarbonitrilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Análisis elemental para $C_{20}H_{28}N_3O_2Cl$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 62,81; H, 7,51; N, 10,99.

Hallado: C, 62,98; H, 7,75; N, 10,95.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,91 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46-1,64 (2H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 3,97 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,27 (2H, bs), 7,97 (1H, dd, J = 1,2, 8,0 Hz), 8,23 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,68 (3H, bs).

Ejemplo 88

Clorhidrato de N-{3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-

1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}acetamida

(1) Una solución de (6-amino-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 82 (2)) (0,21 g, 0,5 mmol) y cloruro de acetilo (0,04 ml, 0,6 mmol) en N,N-dimetilacetamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener {6-(acetilamino)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,19 g, 80,8 %) como cristales.

Punto de fusión 174-175° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{37}N_3O_5$

Calculado: C, 65,34; H, 8,11; N, 9,14.

Hallado: C, 65,32; H, 8,05; N, 9,21.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (9H, S), 1,47-1,65 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 2,09-2,20 (1H, m), 2,26 (3H, s), 3,88 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,98 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,51 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,82 (1H, bs), 7,35 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,71 (1H, bs), 8,17 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(2) Clorhidrato de N-{3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}acetamida (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 176-177° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{30}N_3O_3Cl$ H_2O

Calculado: C, 58,03; H,. 7,79; N, 10,15.

Hallado: C, 58,26; H, 8,11; N, 10,08.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,87 (6H, d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50-1,62 (2H, m), 1,79-2,04 (3H, m), 2,14 (3H, s), 3,91 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,93 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,16 (2H, d, J = 5,4 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,27 (1H,

d, J = 2,0 Hz), 8,56 (3H, bs), 10,59 (1H, s).

Ejemplo 89

Clorhidrato de N-{3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}propanamida

(1) {4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-(propionilamino)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 88 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,95 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,46 (9H, S), 1,47-1,67 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 2,09-2,27 (1H, m), 2,48 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,88 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,98 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,51 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,83 (1H, bs), 7,37 (1H, dd, J = 1,8, 8,8 Hz), 7,69 (1H, bs), 8,15 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Clorhidrato de N-{3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}propanamida (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,87 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,00 (6H, m), 1,46-1,64 (2H, m), 1,72-2,14 (3H, m), 2,41-2,50 (2H, m), 3,91 (4H, bs), 4,16 (2H, s), 7,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,27 (1H, s), 8,55 (3H, bs), 10,49 (1H, s).

Ejemplo 90

Clorhidrato de N-{3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}-2-metilpropanamida

(1) {4-butoxi-2-isobutil-6-(isobutirilamino)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 88 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,95 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,02

(3H, t, J = 7,2 Hz), 1,29 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,46 (9H, S), 1,47-1,66 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 2,09-2,20 (1H, m), 2,53-2,66 (1H, m), 3,89 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,98 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,51 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,79 (1H, bs), 7,41 (1H, dd, J = 1,8, 8,8 Hz), 7,62 (1H, bs), 8,15 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Clorhidrato de N-{3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}-2-metilpropanamida (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 181-183° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,88 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,14 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,48-1,64 (2H, m), 1,83-2,12 (3H, m), 2,62-2,78 (1H, m), 3,92-3,95 (4H, m), 4,16 (2H, bs), 7,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,27 (1H, s), 8,57 (3H, bs), 10,47 (1H, s).

Ejemplo 91

Clorhidrato de N-{3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}benzamida

(1) {4-butoxi-6-(benzoilamino)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 88 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (9H, S), 1,48-1,68 (2H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 2,07-2,23 (1H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,52 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,89 (1H, bs), 7,45-7,62 (4H, m), 7,90-7,94 (2H, m), 8,25 (1H, bs), 7,56 (1H, bs), 8,27 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Clorhidrato de N-{3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}benzamida (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49-1,67 (2H, m), 1,83-2,06 (3H, m), 3,93-3,98 (4H, m), 4,19 (2H, s), 7,54-7,68 (3H, m), 7,95-8,03 (3H, m), 8,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,43 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,58 (3H, bs), 10,77 (1H, s).

Ejemplo 92

Clorhidrato de N-{3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}ciclopentancarboxamida

(1) {4-butoxi-6-{(ciclopentilcarbonil)amino}-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 88 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,95 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9H, S), 1,47-1,74 (4H, m), 1,78-2,20 (9H, m), 2,67-2,80 (1H, m), 3,89 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,98 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,51 (2H, d, J =

5,4 Hz), 4,78 (1H, bs), 7,42 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,56 (1H, bs), 8,12 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) N-{3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}ciclopentancarboxamida (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,87 (6H, d, J = 6,2 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,54-2,11 (11H, m), 2,79-2,92 (1H, m), 3,91-3,95 (4H, m), 4,16 (2H, s), 7,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,25 (1H, s), 8,55 (3H, bs), 10,49 (1H, s).

Ejemplo 93

Clorhidrato de N-{3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}metansulfonamida

(1) {4-butoxi-2-isobutil-6-{(metilsulfonil)amino}-1-oxo-1,2-dihidro-3-

isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 88 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (9H, s), 1,47-1,64 (2H, m), 1,79-1,94 (2H, m), 2,10-2,23 (1H, m), 3,11 (3H, s), 3,86 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,99 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,51 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,77 (1H, bs), 7,23 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,31 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) N-{3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}metansulfonamida (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,87 (6H, d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,8 Hz), 1,45-1,64 (2H, m), 1,78-2,09 (3H, m), 3,13 (3H, s), 3,88-3,94 (4H, m), 4,17 (2H, bs), 7,40 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,58 (3H, bs), 10,57

(1H, s).

Ejemplo 94

Clorhidrato de N-{3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}bencensulfonamida

(1) {4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-{(fenilsulfonil)amino}-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 88 (1))

Punto de fusión 160-161° C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{39}N_3O_6S$

Calculado: C, 62,45; H, 7,05; N, 7,53.

Hallado: C, 62,35; H, 6,97; N, 7,50.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9H, s), 1,47-1,63 (2H, m), 1,72-1,90 (2H, m), 2,07-2,20 (1H, m), 3,76 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,96 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,48 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,78 (1H, bs), 7,14 (1H, d, J = 8,4 Hz),

7,41-7,58 (4H, m), 7,81-7,99 (3H, m), 8,25 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz).

(2) N-{3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}bencensulfonamida

(sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 166-167° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{32}N_3O_4ClS$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 57,82; H, 6,57; N, 8,43.

Hallado: C, 57,83; H, 6,49; N, 8,26.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,84 (6H, d, J = 7,4 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,43-1,62 (2H, m), 1,75-1,99 (3H, m), 3,76 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,89 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,11 (2H, bs), 7,35 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,53-7,65 (3H, m), 7,83-7,88 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,52 (3H, bs), 11,18 (1H, s).

Ejemplo 95

Clorhidrato de 2-{{3-(aminometil)-4-butoxi-2-

neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}oxi}acetamida

(1) Una solución de (4-butoxi-6-hidroxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (Ejemplo 59 (1)) (0,43 g, 1 mmol), yodoacetamida (0,22 g, 1,2 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (0,18 ml, 1,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 70° C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener {6-(2-amino-2-oxoetil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,29 g, 60,4 %) como cristales.

Punto de fusión 114-115° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{39}N_3O_6$

Calculado: C, 63,78; H, 8,03; N, 8,58.

Hallado: C, 63,61; H, 7,91; N, 8,43.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,99 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,43 (9H, S), 1,45-1,67 (2H, m), 1,79-1,90 (2H, m), 3,85 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,56 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,57 (1H, bs), 7,07-7,12 (2H, m), 8,36 (1H, d, J = 9,4 Hz).

(2) Clorhidrato de 2-{{3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}oxi}acetamida (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 233-235° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{32}N_3O_4Cl$ 1/2H_2O

Calculado: C, 57,99; H, 7,65; N, 9,66.

Hallado: C, 58,18; H, 7,68; N, 9,63.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,89 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50-1,65 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,07 (2H, bs), 4,22 (2H, d, J = 4,4 Hz), 4,64 (2H, s), 7,07 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,46 (1H, bs), 7,73 (1H, bs), 8,20 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,54 (3H, bs).

596 600

Ejemplo 96

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-isopropoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) (4-butoxi-6-isopropoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 95 (1))

Punto de fusión 130-130,5° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{42}N_2O_5$

Calculado: C, 68,32; H, 8,92; N, 5,90.

Hallado: C, 68,28; H, 8,75; N, 5,99.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,99 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,41 (6H, d, J = 5,8 Hz), 1,45 (9H, s), 1,46-1,65 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,55 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,64-4,76 (2H, m), 7,00-7,04 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 9,6 Hz).

597

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-isopropoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona
(sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 181-182° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{35}N_2O_3Cl$

Calculado: C, 64,29; H, 8,58; N, 6,82.

Hallado: C, 64,10; H, 8,80; N, 6,78.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,90 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,35 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,51-1,62 (2H, m), 1,77-1,90 (2H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,07 (2H, bs), 4,22 (2H, bs), 4,74-4,86 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,52 (3H, bs).

Ejemplo 97

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1(2H)-isoquinolinona

(1) {4-butoxi-2-neopentil-6-(2,2,2-

trifluoroetoxi)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 95 (1))

Punto de fusión 154,5-155° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{37}N_2O_5F_3$

Calculado: C, 60,69; H, 7,25; N, 5,44.

Hallado: C, 60,44; H, 7,16; N, 5,48.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,99 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (9H, s), 1,46-1,64 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,11 (2H, bs), 4,48 (2H, q, J = 8,0 Hz), 4,56 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,71 (1H, bs), 7,09-7,13 (2H, m), 8,37 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 145,5-146° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{30}N_2O_3ClF_3$ 1/2H_2O

Calculado: C, 54,84; H, 6,79; N, 6,09.

Hallado: C, 54,75; H, 6,77; N, 6,22.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,90 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47-1,65 (2H, m), 1,78-1,89 (2H, m), 3,95 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,08 (2H, bs), 4,24 (2H, bs), 5,02 (2H, q, J = 8,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,52 (3H, bs).

Ejemplo 98

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-(ciclopropilmetoxi)-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) {4-butoxi-6-(ciclopropilmetoxi)-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 95 (1))

Punto de fusión 154-155° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{42}N_2O_5$ 1/2H_2O

Calculado: C, 67,85; H, 8,74; N, 5,65.

Hallado: C, 68,08; H, 8,65; N, 5,47.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,36-0,42 (2H, m), 0,65-0,75 (2H, m), 0,99 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,22-1,37 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,52-1,68 (2H, m), 1,78-1,93 (2H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,92 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,10 (2H, bs), 4,55 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,63 (1H, bs), 7,04-7,10 (2H, m), 8,30-8,34 (1H, m).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-(ciclopropilmetoxi)-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Punto de fusión 203-205° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{35}N_2O_3Cl$

Calculado: C, 65,31; H, 8,34; N, 6,62.

Hallado: C, 65,23; H, 8,25; N, 6,71.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,34-0,42 (2H, m), 0,58-0,67 (2H, m), 0,89 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,23-1,33 (1H, m), 1,52-1,63 (2H, m), 1,77-1,87 (2H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,99 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,03 (2H, bs), 4,23 (2H, s), 7,06 (1H, d, J = 2,4 Hz),

7,19 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 8,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,50 (3H, bs).

Ejemplo 99

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-6-(2-propiniloxi)-1(2H)-isoquinolinona

(1) {4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-6-(2-propiniloxi)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 95 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,99 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,53-1,68 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 2,57 (1H, t, J = 2,2 Hz), 3,87 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,10 (2H, bs), 4,56 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,63 (1H, bs), 4,82 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,8 Hz).

602

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-6-(2-propiniloxi)-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Análisis elemental para $C_{22}H_{31}N_2O_3Cl$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 64,22; H, 7,72; N, 6,81.

Hallado: C, 64,36; H, 7,73; N, 6,66.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,90 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,53-1,64 (2H, m), 1,79-1,91 (2H, m), 3,71 (1H, t, J = 2,2 Hz), 3,95 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,08 (2H, bs), 4,23 (2H, s), 5,01 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,19-7,23 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,50 (3H, bs).

Ejemplo 100

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-isobutoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) (4-butoxi-6-isobutoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo

(sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 95 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,99 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,06 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,51-1,69 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 2,09-2,22 (1H, m), 3,84 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,86 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,10 (2H, bs), 4,56 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,69 (1H, bs), 7,04-7,08 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 9,4 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-isobutoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona
(sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Análisis elemental para $C_{23}H_{37}N_2O_3Cl$ $1/4H_2O$
Calculado: C, 64,32; H, 8,80; N, 6,52.
Hallado: C, 64,31; H, 8,87; N, 6,60.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,89 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,50-1,68 (2H, m), 1,77-1,87 (2H, m), 2,03-2,16 (1H, m), 3,92 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,93 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,04 (2H, bs), 4,23

(2H, s), 7,07 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,45 (3H, bs).

Ejemplo 101

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-(ciclopentiloxi)-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) {4-butoxi-6-(ciclopentiloxi)-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 95 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,99 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,50-1,70 (4H, m), 1,73-1,98 (8H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,10 (2H, bs), 4,55 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,68 (1H, bs), 4,86-4,90 (1H, m), 6,98-7,04 (2H, m), 8,27-8,32 (1H, m).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-(ciclopentiloxi)-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del

ejemplo 1 (7))

Análisis elemental para $C_{24}H_{37}N_2O_3Cl$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 65,29; H, 8,56; N, 6,34.

Hallado: C, 65,27; H, 8,53; N, 6,18.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,89 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,52-2,05 (12H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,05 (2H, bs), 4,23 (2H, s), 4,99 (1H, bs), 7,04 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,51 (3H, bs).

Ejemplo 102

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-(ciclohexilmetoxi)-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) {4-butoxi-6-(ciclohexilmetoxi)-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de terbutilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 95 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,99 (9H, s), 1,04 (3H, t, J =

7,3 Hz), 1,07-1,35 (3H, m), 1,45 (9H, s), 1,51-1,93 (8H, m), 3,83-3,89 (4H, m), 4,10 (2H, bs), 4,55 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,63 (1H, bs), 7,03-7,08 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-(ciclohexilmetoxi)-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Análisis elemental para $C_{26}H_{41}N_2O_3Cl$

Calculado: C, 67,15; H, 8,89; N, 6,02.

Hallado: C, 67,00; H, 8,83; N, 6,03.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,89 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,09-1,30 (3H, m), 1,53-1,84 (12H, m), 3,90-3,97 (4H, m), 4,08 (2H, bs), 4,23 (2H, s), 7,06 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,47 (3H, bs).

Ejemplo 103

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-(3,3-dimetil-

2-oxobutoxi)-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) {4-butoxi-6-(3,3-dimetil-2-oxobutoxi)-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 95 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,98 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,29 (9H, s), 1,45 (9H, s), 1,51-1,65 (2H, m), 1,76-1,87 (2H, m), 3,87 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,10 (2H, bs), 4,54 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,69 (1H, bs), 5,01 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-(3,3-dimetil-2-oxobutoxi)-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Análisis elemental para $C_{25}H_{39}N_2O_4Cl$ $1/4H_2O$

Calculado: C, 63,68; H, 8,44; N, 5,94.

Hallado: C, 63,64; H, 8,32; N, 5,99.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,89 (9H, s), 0,98 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,21 (9H, s), 1,48-1,59 (2H, m), 1,73-1,84 (2H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,05 (2H, bs), 4,21 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,90 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2,5, 8,9 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,43 (3H, bs).

Ejemplo 104

Clorhidrato de {{3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}oxi}acetato de etilo

(1) {4-butoxi-3-{{(ter-butoxicarbonil)amino}metil}-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}oxi}acetato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 95 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,98 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 (9H, s), 1,52-1,67 (4H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,6

Hz), 4,14 (2H, bs), 4,29 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,55 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,64 (1H, bs), 4,74 (2H, s), 7,02 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 1,5, 8,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Clorhidrato de {{3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}oxi}acetato de etilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Análisis elemental para $C_{23}H_{35}N_2O_5Cl$ 1/2H_2O

Calculado: C, 59,54; H, 7,82; N, 6,04.

Hallado: C, 59,81; H, 7,70; N, 5,99.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,89 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,50-1,61 (4H, m), 1,78-1,91 (2H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,01 (2H, bs), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,21 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,99 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 2,6, 9,0 Hz), 8,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,42 (3H, bs).

Ejemplo 105

610

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-(1-metil-2-oxopropoxi)-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) {4-butoxi-6-(1-metil-2-oxopropoxi)-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 95 (1))

32-11

^{1}H-NMR($CDCl_3$) Γ: 0,99 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (9H, s), 1,52-1,70 (5H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 2,19 (3H, s), 3,89 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2H, bs), 4,57 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,73 (1H, bs), 7,08-7,17 (2H, m), 8,38 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-(1-metil-2-oxopropoxi)-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 1 (7))

Análisis elemental para $C_{23}H_{35}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 62,93; H, 8,04; N, 6,38.

Hallado: C, 62,70; H, 8,29; N, 6,39.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) Γ: 0,89 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48-1,60 (5H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,20 (3H, s), 3,83-4,05 (4H, m), 4,21 (2H, bs), 5,15 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,45 (3H, bs).

Ejemplo 106

3-aminometil-6-bromo-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) A una solución de anhídrido 4-bromoftálico (50 g, 220 mmol) en benceno (500 mL) se agregó cloruro de aluminio (60 g, 450 mmol) en pequeñas porciones con enfriamiento con hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo - tetrahidrofurano (1/1). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se recristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración para obtener ácido 2-benzoil-4-bromobenzoico (33 g, 49 %) como cristales.

Punto de fusión 185-187° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:7,36-7,73 (7H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Una mezcla de ácido 2-benzoil-4-bromobenzoico (25 g, 82 mmol), carbonato de potasio (12 g, 87 mmol), bromomalonato dietílico (22 g, 92 mmol), acetona (450 mL) y N,N-dimetilformamida (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El residuo se cristalizó a partir de hexano y los cristales se recolectaron por filtración. Los cristales obtenidos se agregaron a una mezcla de ácido acético (235 mL) y

ácido clorhídrico concentrado (360 mL) y la mezcla se agitó a 120° C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con éter diisopropílico y se secaron para obtener ácido 6-bromo-4-fenil-1H-isocromen-3-carboxílico (17 g, 60 %) como cristales.
Punto de fusión 205-206° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:7,20-7,28 (3H, m), 7,47-7,55 (3H, m), 7,77 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(3) Una solución de ácido 6-bromo-4-fenil-1H-isocromen-3-carboxílico (8,0 g, 23 mmol) e isobutilamina (23 mL, 230 mmol) en metanol (120 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se

extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (150 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evaporó a presión reducida, y los cristales precipitados se recolectaron por filtración con agua. Los cristales se lavaron con agua y se secaron para obtener ácido 6-bromo-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-3-carboxílico (8,1 g, 87 %) como cristales.
Punto de fusión 233-235° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,21 (1H, m), 3,99 (2H, d, J = 7,6Hz), 7,32-7,38 (3H, m), 7,42-7,47 (3H, m), 7,60 (1H, dd, J = 8,4, 2,0Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,4Hz).

(4) Se disolvió ácido 6-bromo-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-3-carboxílico (12,3 g, 30,7 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL), y se agregaron cloruro de oxalilo (3,2 mL, 36,8 mmol) y N,N-dimetilformamida

(5 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL). La solución obtenida se agregó por goteo a una suspensión de tetrahidroborato de sodio (4,0 g, 107 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) a 0 C. La mezcla obtenida se agitó a 0 C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de éter dietílico - n-hexano para obtener 6-bromo-3-hidroximetil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (10,7 g, 90 %) como cristales.

Punto de fusión 176-177° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (6H, d, J = 6,6Hz), 2,22 (1H, m), 2,35 (1H, t, J = 5,8Hz), 4,21 (2H, d, J = 7,6Hz), 4,44 (2H, d, J = 5,8Hz), 7,10 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,30-7,35 (2H, m), 7,47 (1H, dd, J = 8,4, 1,8Hz), 7,50-7,56 (3H, m), 8,20 (1H, d, J = 8,4Hz).

(5) A una solución de 6-bromo-3-hidroximetil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (8,7 g, 22,5 mmol) y piridina (5 gotas) en tetrahidrofurano (30 mL) y tolueno (30 mL) se agregó cloruro de tionilo (3,4 mL, 47,3 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 6-bromo-3-clorometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (8,2 g, 90 %) como cristales.

Punto de fusión 145-146° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6Hz), 2,22 (1H, m), 4,17 (2H, d, J = 7,6Hz), 4,37(2H, s), 7,14 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,31-7,37 (2H, m), 7,49-7,55 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J = 8,4, 1,8Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,4Hz).

(7) Una solución de 6-bromo-3-clorometil-2-

617

isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (10 g, 24,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) y una solución de amoníaco 2 M en etanol (200 mL) se sellaron en un tubo de acero inoxidable y se agitaron a 140° C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico y los cristales precipitados se recolectaron por filtración para obtener 3-aminometil-6-bromo-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (5,6 g, 53 %) como cristales.

Punto de fusión 129-130° C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,33 (2H, br), 2,12-2,38 (1H, m), 3,65 (2H, s), 4,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,21-7,35 (2H, m), 7,42-7,60 (4H, m), 8,32 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Análisis elemental para $C_{20}H_{21}BrN_2O$

Calculado: C, 62,35; H, 5,49; N, 7,27.

Hallado: C, 62,36; H, 5,64; N, 7,44.

Ejemplo 107

Clorhidrato de 3-aminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxilato de metilo

(1) A una solución de 3-aminometil-6-bromo-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 106 (7)) (5,6 g, 14,5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (20 mg) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó bicarbonato de di-t-butilo (6,3 g, 2,9 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico para obtener 3-ter-butoxicarbonilaminometil-6-bromo-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (6,6 g, 94 %) como cristales.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,43

(9H, s), 2,23 (1H, m), 4,06 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,19 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,50 (1H, bs), 7,08 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,21-7,25 (2H, m), 7,48-7,56 (4H, m), 8,30 (1H, d, J = 8,8Hz).

(2) Una mezcla de 3-ter-butoxicarbonilaminometil-6-bromo-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (3,0 g, 6,2 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,45 g, 1,1 mmol) y trietilamina (0,69 g, 6,8 mmol) en dimetilsulfóxido (30 ml) y metanol (15 ml) se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó acetato de paladio (0,25 g, 1,1 mmol) a la mezcla resultante y la mezcla se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono con calentamiento a 80° C durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener metil 3-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxilato

620

(1,92 g, 83,5 %) como cristales.

Punto de fusión 205-206° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{32}N_2O_5$

Calculado: C, 69,81; H, 6,94; N, 6,03.

Hallado: C, 69,71; H, 6,80; N, 6,13.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, S), 2,26 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,09 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,47 (1H, bs), 7,23-7,28 (2H, m), 7,49-7,56 (3H, m), 7,66 (1H, d, J = 1,0Hz), 8,05 (1H, dd, J = 1,7, 8,0 Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(3) A una solución de 3-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxilato de metilo (0,2 g, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno al 10 % en metanol (20 mL). La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de éter dietílico para obtener

clorhidrato de 3-aminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxilato de metilo (0,17 g, 99 %) como cristales.

Análisis elemental para $C_{22}H_{24}N_2O_3$ HCl 1/4H_2O

Calculado: C, 65,18; H, 6,34; N, 6,91.

Hallado: C, 65,08; H, 6,29; N, 6,86.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,12 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,89 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,42-7,46 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,54-7,62 (3H, m), 8,07 (1H, dd, J = 8,4 Hz), 8,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,58 (3H, s).

Ejemplo 108

Clorhidrato de ácido 3-aminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxílico

(1) A una solución de 3-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxilato de metilo (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 107 (2))

622

(0,28 g, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se agregó hidróxido de sodio 1 N (5 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter dietílico para obtener ácido 3-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxílico (1,54 g, 98,7 %) como cristales.

Análisis elemental para $C_{26}H_{30}N_2O_5$

Calculado: C, 69,31; H, 6,71; N, 6,22.

Hallado: C, 69,17; H, 6,59; N, 6,27.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,49 (9H, S), 1,50-1,72 (2H, m), 1,84-1,98 (2H, m), 2,14-2,21 (1H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,55 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,37 (1H, bs), 8,08-8,13 (1H, m), 8,35-8,46

623

(2H, m).

(2) A una solución de ácido 3-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxílico (0,15 g, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (10 mL). La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de éter dietílico para obtener clorhidrato de ácido 3-aminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxílico (0,09 g, 69 %) como cristales.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,50-1,69 (2H, m), 1,80-1,93 (2H, m), 1,99-2,12 (1H, m), 3,97 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,99 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,21 (2H, s), 8,09 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 8,34 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,69 (3H, bs).

Ejemplo 109

Clorhidrato de 3-aminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida [clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida]

(1) Una solución de ácido 3-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 108 (1)) (0,6 g, 1,3 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,5 g, 2,6 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,4 g, 2,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico - n-hexano para obtener 3-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-

fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida (0,5 g, 86 %) como cristales.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,24 (1H, m), 4,08 (2H, d, J = 7,2Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,4Hz), 4,68 (1H, bs), 5,73 (1H, bs), 6,08 (1H, bs), 7,24-7,29 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,47-7,56 (3H, m), 7,74 (1H, dd, J = 8,8, 2,0Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,8Hz).

(2) A una solución de 3-terbutoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida (0,15 g, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (10 mL). La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de éter dietílico para obtener clorhidrato de 3-aminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida (0,11 g, 85 %) como cristales.
Punto de fusión 240-242° C.

626

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6Hz), 2,11 (1H, m), 3,87 (2H, d, J = 5,6Hz), 4,10 (2H, d, J = 7,2Hz), 7,39 (1H, d, 1,4Hz), 7,40-7,43 (2H, m), 7,56-7,62 (4H, m), 8,00 (1H, dd, J = 8,4, 1,4Hz), 8,16 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,61 (3H, bs).

Ejemplo 110

Clorhidrato de 3-aminometil-6-benciloxicarbonilamino-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una solución de ácido 3-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 108 (1)) (0,5 g, 1,1 mmol), azida de difenilfosforilo (0,28 ml, 1,3 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato

627

de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (20 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a 100° C durante 2 horas. A la mezcla obtenida se agregó alcohol bencílico (0,14 ml, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó con calentamiento a 100° C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de éter diisopropílico para obtener 6-benciloxicarbonilamino-3-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,47 g, 77 %) como cristales.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9H, s), 2,23 (1H, m), 4,05 (2H, d, J = 7,6Hz), 4,18 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,47 (1H, bs), 5,13 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 1,8Hz), 6,76 (1H, s), 7,21-7,26 (2H, m), 7,34-7,75 (5H, m), 7,45-7,56 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J = 8,8, 1,8Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,8Hz).

(2) A una solución de 6-benciloxicarbonilamino-3-

ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,07 g, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (10 mL). La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de éter dietílico para obtener clorhidrato de 3-aminometil-6-benciloxicarbonilamino-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,05 g, 81 %) como cristales.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,08 (1H, m), 3,84 (2H, s), 4,03 (2H, d, J = 7,4 Hz), 5,08 (2H, s), 7,22 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,35-7,37 (7H, s), 7,54-7,58 (2H, m), 7,64 (1H, dd, J = 8,8, 1,8Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,44 (3H, s), 10,16 (1H, s).

Ejemplo 111

Diclorhidrato de 6-amino-3-aminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) A una solución mixta de 6-benciloxicarbonilamino-3-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 110 (1)) (0,45 g, 0,81 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y etanol (20 ml) se agregó paladio sobre carbono al 5 % (0,1 g). La mezcla obtenida se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica. Se filtró el catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración para obtener 6-amino-3-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,31 g, 87,0 %) como cristales.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,42 (9H, s), 2,22 (1H, m), 3,94 (2H, bs), 4,02 (2H, d, J = 7,4Hz), 4,15 (2H, d, J = 5,4Hz), 4,40 (1H, bs), 6,12 (1H, d, J = 2,2Hz), 6,78 (1H, dd, J = 8,8, 2, 2Hz), 7,21-7,26 (2H, m), 7,44-7,53 (3H, m), 8,27 (1H, d, J = 8,8Hz).

(2) Se sintetizó el diclorhidrato de 6-amino-3-

aminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona a partir de 6-amino-3-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona de acuerdo con el método similar al del ejemplo 110 (2).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,05 (1H, m), 3,76 (2H, bs), 3,99 (2H, d, J = 6,6Hz), 5,44 (3H, bs), 6,00 (1H, d, J = 2,0Hz), 6,84 (1H, dd, t, J = 8,8, 2,0Hz), 7,34-7,38 (2H, m), 7,50-7,59 (3H, m), 8,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,48 (3H, bs).

Ejemplo 112

Clorhidrato de 6-acetilamino-3-aminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una mezcla de 6-amino-3-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 111 (1)) (0,1 g, 0,24 mmol), cloruro de acetilo (38 mg, 0,48 mmol), carbonato de hidrógeno sódico (81 mg, 0,96 mmol), agua (0,5 ml) y

acetato de etilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de éter diisopropílico para obtener 6-acetilamino-3-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (80 mg, 73 %) como cristales.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,87 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,42 (9H, s), 2,10 (3H, s), 2,23 (1H, m), 4,05 (2H, d, J = 7,4Hz), 4,19 (2H, d, J = 5,6Hz), 4,60 (1H, bs), 6,95 (1H, s), 7,24-7,28 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,47-7,55 (3H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8Hz).

(2) Se sintetizó clorhidrato de 6-acetilamino-3-aminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona a partir de 6-acetilamino-3-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona de acuerdo con el método similar al del

632

ejemplo 110 (2).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,98 (3H, s), 2,08 (1H, m), 3,84 (2H, s), 4,03 (2H, d, J = 7,0Hz), 7,19 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,35-7,39 (2H, m), 7,49-7,58 (3H, m), 7,86 (1H, dd, J = 8,8, 1,8Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,45 (3H, bs), 10,28 (1H, s).

Los compuestos de los siguientes ejemplos 113 a 130 se sintetizaron de acuerdo con el método similar al del ejemplo 106.

Ejemplo 113

3-(aminometil)-6-cloro-2-etil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

Punto de fusión 126-127°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,39 (2H, br), 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,64 (2H, s), 4,43 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,23-7,31 (2H, m), 7,38 (1H, dd,

J = 2,2 y 8,4 Hz), 7,45-7,57 (3H, m), 8,41 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Análisis elemental para $C_{18}H_{17}ClN_2O$ $0,125H_2O$

Calculado: C, 68,62; H, 5,51; N, 8,89.

Hallado: C, 68,61; H, 5,40; N, 8,84.

Ejemplo 114

3-(aminometil)-6-cloro-4-fenil-2-propil-1(2H)-isoquinolinona

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,17 (2H, br), 1,71-1,93 (2H, m), 3,63 (2H, s), 4,28 (2H, t, J = 7,6 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,21-7,32 (2H, m), 7,37 (1H, dd, J = 2,2 y 8,4 Hz), 7,41-7,58 (3H, m), 8,40 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Análisis elemental para $C_{19}H_{19}ClN_2O$

Calculado: C, 69,83; H, 5,86; N, 8,57.

Hallado: C, 69,97; H, 5,90; N, 8,49.

634

Ejemplo 115

3-(aminometil)-2-butil-6-cloro-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,23 (2H, br), 1,38-1,60 (2H, m), 1,68-1,84 (2H, m), 3,63 (2H, s), 4,33 (2H, t, J = 7,6 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,22-7,31 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 2,0 y 8,8 Hz), 7,45-7,58 (3H, m), 8,41 (1H, d, J = 8,8 Hz).

Análisis elemental para $C_{20}H_{21}ClN_2O$

Calculado: C, 70,48; H, 6,21; N, 8,22.

Hallado: C, 70,27; H, 6,18; N, 8,09.

Ejemplo 116

3-(aminometil)-6-bromo-2-metil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,30 (2H, br), 3,66 (2H, s), 3,84 (3H, s), 7,10 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,20-7,32 (2H,

m), 7,45-7,59 (4H, m), 8,33 (1H, d, J = 8,8 Hz).

Análisis elemental para $C_{17}H_{15}BrN_2O$

Calculado: C, 59,49; H, 4,41; N, 8,16.

Hallado: C, 59,61; H, 4,65; N, 7,78.

Ejemplo 117

3-(aminometil)-6-cloro-2-pentil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,20-1,53 (6H, m), 1,70-1,90 (2H, m), 3,63 (2H, s), 4,31 (2H, t, J = 8,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,22-7,31 (2H, m), 7,37 (1H, dd, J = 2,2 y 8,4 Hz), 7,45-7,58 (3H, m), 8,40 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Análisis elemental para $C_{21}H_{23}ClN_2O$

Calculado: C, 71,07; H, 6,53; N, 7,89.

Hallado: C, 70,82; H, 6,34; N, 7,72.

Ejemplo 118

636 640

3-(aminometil)-6-cloro-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

Punto de fusión 123-124°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,18 (2H, br), 2,12-2,38 (1H, m), 3,66 (2H, s), 4,20 (2H, d, J = 7,4 Hz), 6,90 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,21-7,31 (2H, m), 7,37 (1H, dd, J = 1,6 y 8,4 Hz), 7,45-7,58 (3H, m), 8,40 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Análisis elemental para $C_{20}H_{21}ClN_2O$

Calculado: C, 70,48; H, 6,21; N, 8,22.

Hallado: C, 70,35; H, 6,07; N, 8,10.

Ejemplo 119

3-(aminometil)-6-cloro-2-(ciclohexilmetil)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00-1,47 (8H, m), 1,56-2,00

(5H, m), 3,66 (2H, s), 4,21 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,22-7,32 (2H, m), 7,37 (1H, dd, J = 2,0 y 8,8 Hz), 7,47-7,58 (3H, m), 8,40 (1H, d, J = 8,8 Hz).

Análisis elemental para $C_{23}H_{25}ClN_2O$

Calculado: C, 72,52; H, 6,62; N, 7,35.

Hallado: C, 72,34; H, 6,76; N, 7,21.

Ejemplo 120

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6,7-dicloro-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, free base) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,36 (2H, br), 2,10-2,35 (1H, m), 3,65 (2H, s), 4,20 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,99 (1H, s), 7,24 (4H, d, J = 7,4 Hz), 8,53 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{20}H_{19}Cl_2N_2OF$ HCl H_2O

Calculado: C, 53,65; H, 4,95; N, 6,26.

Hallado: C, 53,69; H, 4,84; N, 5,96.

Ejemplo 121

3-(aminometil)-6,7-dicloro-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,13 (2H, br), 2,10-2,36 (1H, m), 3,65 (2H, s), 4,20 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,02 (1H, s), 7,20-7,32 (2H, m), 7,45-7,59 (3H, m), 8,54 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{20}H_{20}Cl_2N_2O$

Calculado: C, 64,01; H, 5,37; N, 7,46.

Hallado: C, 63,71; H, 5,39; N, 7,23.

Ejemplo 122

3-(aminometil)-6-cloro-2-neopentil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

Punto de fusión 173-174°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,02 (9H, s), 1,23 (2H, br), 3,71 (2H, s), 4,30 (2H, br), 6,90 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,20-7,30 (2H, m), 7,37 (1H, dd, J = 2,2 y 8,4 Hz), 7,42-7,68 (3H, m), 8,39 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Análisis elemental para $C_{21}H_{23}ClN_2O$

Calculado: C, 71,07; H, 6,53; N, 7,89.

Hallado: C, 70,89; H, 6,54; N, 7,61.

Ejemplo 123

3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

Punto de fusión 129-130°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,23 (2H, br), 2,17-2,40 (1H, m), 3,68 (2H, s), 4,22 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,90-7,00 (1H, m), 7,23-7,34 (2H, m), 7,38-7,57 (5H, m), 8,44-8,52 (1H, m).

Análisis elemental para $C_{20}H_{22}N_2O$

Calculado: C, 78,40; H, 7,24; N, 9,14.

Hallado: C, 78,30; H, 7,50; N, 9,06.

Ejemplo 124

3-(aminometil)-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona

Punto de fusión 119-120°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,15 (1H, br), 1,61 (1H, br), 2,14-2,39 (1H, m), 3,67 (2H, s), 4,21 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,88-6,97 (1H, m), 7,20-7,29 (2H, m), 7,40-7,56 (4H, m), 8,43-8,52 (1H, m).

Análisis elemental para $C_{20}H_{21}ClN_2O$
Calculado: C, 70,48; H, 6,21; N, 8,22.
Hallado: C, 70,36; H, 6,40; N, 8,19.

Ejemplo 125

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(4-metilfenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona

Punto de fusión 178-180°C (desc.)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, free base) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,48 (2H, br), 2,18-2,37 (1H, m), 2,46 (3H, s), 3,69 (2H, s), 4,22 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,95-7,04 (1H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,37-7,53 (2H, m), 8,43-8,53 (1H, m).

Análisis elemental para $C_{21}H_{24}N_2O$ HCl $0,5H_2O$

Calculado: C, 68,93; H, 7,16; N, 7,66.

Hallado: C, 69,25; H, 7,11; N, 7,30.

Ejemplo 126

3-(aminometil)-6-fluoro-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,12 (2H, br), 2,15-2,38 (1H, m), 3,67 (2H, s), 4,20 (2H, d, J = 7,4 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 2,6 y 10,6 Hz), 7,13 (1H, dt, J = 2,6 y 8,8 Hz), 7,23-7,33 (2H, m), 7,41-

7,57 (3H, m), 8,48 (1H, dd, J = 5,8 y 8,8 Hz).

Análisis elemental para $C_{20}H_{21}FN_2O$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 73,04; H, 6,59; N, 8,52.

Hallado: C, 73,32; H, 6,72; N, 8,43.

Ejemplo 127

3-(aminometil)-2-isobutil-6-metoxi-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,26 (2H, br), 2,15-2,38 (1H, m), 3,65 (2H, s), 3,67 (3H, s), 4,18 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 2,4 y 8,8 Hz), 7,23-7,34 (2H, m), 7,39-7,57 (3H, m), 8,41 (1H, d, J = 8,8 Hz).

Análisis elemental para $C_{21}H_{24}N_2O_2$

Calculado: C, 74,97; H, 7,19; N, 8,33.

Hallado: C, 74,73; H, 7,40; N, 8,32.

Ejemplo 128

3-(aminometil)-6-etoxi-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,21 (2H, br), 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,13-2,38 (1H, m), 3,65 (2H, s), 3,88 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,18 (2H, d, J = 7,4 Hz), 6,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 2,6 y 8,8 Hz), 7,22-7,32 (2H, m), 7,41-7,55 (3H, m), 8,39 (1H, d, J = 8,8 Hz).

Análisis elemental para $C_{22}H_{26}N_2O_2$

Calculado: C, 75,40; H, 7,48; N, 7,99.

Hallado: C, 75,43; H, 7,69; N, 8,17.

Ejemplo 129

3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-6-propoxi-1(2H)-isoquinolinona

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,95 (3H, t, J = 7,4Hz), 0,99 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,32 (2H, br), 1,61-1,82 (2H, m),

2,13-2,38 (1H, m), 3,64 (2H, s), 3,77 (2H, t, J = 6,6Hz), 4,18 (2H, d, J = 7,4 Hz), 6,28 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 2,6 y 9,2 Hz), 7,22-7,31 (2H, m), 7,42-7,56 (3H, m), 8,39 (1H, d, J = 9,2 Hz).

Análisis elemental para $C_{23}H_{28}N_2O_2$

Calculado: C, 75,79; H, 7,74; N, 7,69.

Hallado: C, 75,81; H, 7,45; N, 7,56.

Ejemplo 130

3-(aminometil)-2-isobutil-6,7-dimetoxi-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,34 (2H, br), 2,15-2,40 (1H, m), 3,66 (5H, s), 4,01 (3H, s), 4,21 (2H, d, J = 7,4 Hz), 6,28 (1H, s), 7,25-7,35 (2H, m), 7,40-7,57 (3H, m), 7,87 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{22}H_{26}N_2O_3$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 70,38; H, 7,25; N, 7,46.

Hallado: C, 70,56; H, 7,36; N, 7,39.

Ejemplo 131

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carbonitrilo

(1) Una solución de 3-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 109 (1)) (0,3 g, 0,67 mmol) y cloruro cianúrico (0,37 g, 2 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a 0°C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener un sólido amorfo de (6-ciano-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,28 g,

97 %).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9H, s), 2,24 (1H, m), 4,09 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,23 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,43 (1H, bs), 7,21-7,29 (3H, m), 7,51-7,59 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J = 1,4, 8,0 Hz), 8,55 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(2) Se sintetizó clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carbonitrilo a partir de (6-ciano-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo de la misma manera que en el ejemplo 1 (7).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 (1H, m), 3,89 (2H, s), 4,11 (2H, d, J = 7,4Hz), 7,22 (1H, d, J = 1,6Hz), 7,42-7,46 (2H, m), 7,58-7,61 (3H, m), 7,97 (1H, dd, J = 1,6, 8,4Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,67 (3H, bs).

Ejemplo 132

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-fenil-6-(1-pirrolidinilcarbonil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una mezcla de ácido 3-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 108 (1)) (100 mg, 0,22 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (63 mg, 0,33 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (30 mg, 0,22 mmol), pirrolidina (31 mg, 0,44 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-2-isobutil-4-fenil-6-(1-pirrolidinilcarbonil)-1(2H)-isoquinolinona (70 mg, 64 %) como una sustancia amorfa sólida.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 1,79-1,99 (4H, m), 2,25 (1H, m), 3,21 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,57 (2H, t, J = 6,8Hz), 4,09 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,21 (2H, d, J = 6,0Hz), 4,44 (1H, bs), 7,08 (1H, d, J = 1,6Hz), 7,21-7,27 (2H, m), 7,45-7,51 (3H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8,4, 1,6Hz), 8,50 (1H, d, J = 8,4Hz).

(2) Se sintetizó clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-6-(1-pirrolidinilcarbonil)-1(2H)-isoquinolinona a partir de 3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-2-isobutil-4-fenil-6-(1-pirrolidinilcarbonil)-1(2H)-isoquinolinona de la misma manera que en el ejemplo 1 (7).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,70-1,90 (4H, m), 2,11 (1H, m), 3,20 (2H, t, J = 6,4Hz), 3,90 (2H, t, J = 6,2Hz), 3,88 (2H, s), 4,09 (2H, d, J = 7,4Hz), 6,96 (1H, d, J = 1,6Hz), 7,39-7,44 (2H, m), 7,56-7,64 (3H, m), 7,69 (1H, dd, J = 8,4, 1,6Hz), 8,37 (1H, d. J = 8,4Hz), 8,55 (3H, bs).

Los compuestos de los siguientes ejemplos 133 a 141 se sintetizaron de acuerdo con el método similar al del ejemplo 132.

Ejemplo 133

Clorhidrato de 3-aminometil-N-bencil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 (1H, m), 3,88 (2H, s), 4,09 (2H, d, J = 6,6Hz), 4,36 (2H d, J = 6,0Hz), 7,22-7,34 (5H, m), 7,40-7,45 (3H, m), 7,57-7,60 (3H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,41 (1H, d. J = 8,4Hz), 8,52 (3H, bs), 9,28 (1H, t, J = 6,0Hz).

Ejemplo 134

Clorhidrato de 3-aminometil-2-isobutil-N-metil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,11

(1H, m), 2,72 (3H, d, J = 4,8Hz), 3,87 (2H, s), 4,09 (2H, d, J = 6,8Hz), 7,39-7,43 (3H, m), 7,54-7,60 (3H, m), 7,95 (1H, dd, J = 8,6, 1,6Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,60 (3H, bs), 8,64 (1H, t, J = 4,8Hz).

Ejemplo 135

Clorhidrato de 3-aminometil-N-ciclopropil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,49-0,59 (2H, m), 0,62-0,71 (2H, m), 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 (1H, m), 2,73 (1H, m), 3,88 (2H, s), 4,08 (2H, d, J = 7,0Hz), 7,39 (1H, d, J = 1,4Hz), 7,40-7,43 (2H, m), 7,58-7,61 (3H, m), 7,94 (1H, dd, J = 8,4, 1,4Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,46 (3H, bs), 8,66 (1H, t, J = 4,0Hz).

Ejemplo 136

Clorhidrato de 3-aminometil-2-isobutil-4-fenil-N-propil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,83 (3H, t, J = 7,4Hz), 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,40-1,60 (2H, m), 2,11 (1H, m), 3,15 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,08 (2H, d, J = 7,0Hz), 7,39 (1H, d, J = 1,6Hz), 7,39-7,43 (2H, m), 7,57-7,60 (3H, m), 7,97 (1H, dd, J = 8,4, 1,6Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,45 (3H, bs), 8,66 (1H, t, J = 4,8Hz).

Ejemplo 137

Clorhidrato de 3-aminometil-N-etil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,0), 2,11 (1H, m), 3,15-3,29 (2H, m), 3,87 (2H, s), 4,08 (2H, d, J = 7,0Hz), 7,38-7,43 (3H, m), 7,55-7,63 (3H, m), 7,97 (1H, dd, J = 8,4, 1,8Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,45 (3H, bs), 8,68 (1H, t, J = 5,0Hz).

Ejemplo 138

Clorhidrato de 3-aminometil-N,N-dimetil-2-isobutil-4-

fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,91 (3H, s), 3,88 (2H, s), 4,08 (2H, d, J = 7,4Hz), 6,84 (1H, d, J = 1,0Hz), 7,39-7,43 (2H, m), 7,54-7,61 (4H, m), 8,37 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,50 (3H, bs).

Ejemplo 139

Clorhidrato de N-[(3-aminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-il)carboni]glicinato de etilo

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,17 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,11 (1H, m), 3,88 (2H, s), 3,94 (2H, d, J = 5,6Hz), 4,08 (2H, q, J = 7,2Hz), 4,08 (2H, d, J = 7,0Hz), 7,39-7,43 (3H, m), 7,57-7,60 (3H, m), 8,00 (1H, dd, J = 8,4, 1,6Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,43 (3H, bs), 9,15 (1H, t, J = 5,6Hz).

Ejemplo 140

653

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carboni]-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,20-1,80 (6H, m), 2,11 (1H, m), 2,90-3,30 (2H, m), 3,67 (1H, m), 3,89 (2H, s), 4,07 (2H, d, J = 6,4Hz), 4,80 (1H, bs), 6,83 (1H, m), 7,40-7,43 (2H, m), 7,54-7,61 (4H, m), 8,38 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,46 (3H, bs).

Ejemplo 141

Clorhidrato de 3-aminometil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,12 (1H, m), 3,89 (2H, s), 4,00-4,10 (4H, m), 7,39-7,44 (3H, m), 7,57-7,61 (3H, m), 8,02 (1H, dd, J = 8,6, 1,4Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,46 (3H, bs), 9,31 (1H, t, J = 6,3Hz).

Ejemplo 142

Clorhidrato de 3-aminometil-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida

(1) A una solución de anhídrido 4-bromoftálico (50 g, 220 mmol) en fluorobenceno (300 mL) se agregó cloruro de aluminio (60 g, 450 mmol) en pequeñas porciones con enfriamiento con hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico y los cristales precipitados se recolectaron por filtración. Los cristales se recristalizaron a partir de acetato de etilo para obtener una sustancia sólida de una mezcla (9 : 1) (7 g, 10 %) de ácido 2-(4-fluorobenzoil)-4-bromobenzoico y ácido 2-(4-fluorobenzoil)-5-bromobenzoico.

655

Ácido 2-(4-fluorobenzoil)-4-bromobenzoico:

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7,06-7,17 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,69-7,79 (3H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Se obtuvo una sustancia sólida de ácido 6-bromo-4-(4-fluorofenil)-1H-isocromen-3-carboxílico (5,5 g, 69 %) a partir de ácido 2-(4-fluorobenzoil)-4-bromobenzoico (7 g, 22 mmol) de la misma manera que en el ejemplo 106 (2).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7,21-7,27 (5H, m), 7,79 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(3) Se obtuvo ácido 6-bromo-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-3-carboxílico (5,3 g, 85 %) como cristales a partir de ácido 6-bromo-4-(4-fluorofenil)-1H-isocromen-3-carboxílico (5,4 g, 14,9 mmol) de la misma manera que en el ejemplo 106 (3).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,28

(1H, m), 4,02 (2H, d, J = 7,4Hz), 7,12-7,25 (3H, m), 7,33-7,41 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 8,4, 1,8Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,4Hz).

(4) Se obtuvo 6-bromo-4-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (4,9 g, 96 %) como cristales a partir de ácido 6-bromo-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-3-carboxílico (5,3 g, 12,6 mmol) de la misma manera que en el ejemplo 106 (4).
Punto de fusión 194-196° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 7,0Hz), 1,94 (1H, t, J = 6,0Hz), 2,21 (1H, m), 4,20 (2H, d, J = 7,4Hz), 4,44 (2H, d, J = 5,6Hz), 7,09 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,18-7,34 (4H, m), 7,52 (1H, dd, J = 8,6, 1,8Hz), 8,26(1H, d, J = 8,6Hz).

(5) Se obtuvo 6-bromo-3-clorometil-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (4,5 g, 90 %) como cristales a partir de 6-bromo-4-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-2-isobutil-1(2H)-

isoquinolinona (4,8 g, 11,9 mmol) de la misma manera que en el ejemplo 106 (5).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 7,0Hz), 2,21 (1H, m), 4,17 (2H, d, J = 7,2Hz), 4,36(2H, s), 7,11 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,19-7,36 (4H, m), 7,60 (1H, dd, J = 8,4, 1,8Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,4Hz).

(6) Se obtuvo 3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-6-bromo-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (4,5 g, 86 %) como cristales a partir de 6-bromo-3-clorometil-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (4,5 g, 10,6 mmol) de la misma manera que en el ejemplo 106 (6), (7).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9H, s), 2,19 (1H, m), 4,05 (2H, d, J = 7,2Hz), 4,18 (2H, d, J = 5,0Hz), 4,43 (1H, bs), 7,05 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,21-7,24 (4H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8,6, 1,8Hz), 8,31 (1H, d, J = 8,6Hz).

(7) Se obtuvo 3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-4-

(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxilato de metilo (1,4 g, 33 %) como cristales a partir de 3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-6-bromo-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (4,5 g, 8,9 mmol) de la misma manera que en el ejemplo 107 (2).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 7,0Hz), 1,43 (9H, s), 2,24 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,08 (2H, d, J = 7,4Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,0Hz), 4,45 (1H, bs), 7,22-7,26 (4H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,4, 2,0Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,4Hz).

(8) Se obtuvo ácido 3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxílico (1,1 g, 92 %) como una sustancia sólida a partir de 3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxilato de metilo (1,2 g, 2,5 mmol) de la misma manera que en el ejemplo 108 (1).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,38

(9H, s), 2,17 (2H, m), 3,93 (2H, d, J = 7,6Hz), 3,99 (2H, d, J = 4,4Hz), 7,33 (1H, bs), 7,37-7,48 (4H, m), 7,51 (1H, d, J = 1,4H), 8,00 (1H, dd, J = 8,4, 1,4Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,4Hz).

(9) Se obtuvo 3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida (0,57 g, 95 %) como una sustancia sólida a partir de ácido 3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxílico (0,6 g, 1,3 mmol) de la misma manera que en el ejemplo 109 (1).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 7,0Hz), 1,44 (9H, s), 2,26 (2H, m), 4,07 (2H, d, J = 6,8Hz), 4,20 (2H, d, J = 4,8Hz), 4,62 (1H, bs), 5,12 (1H, bs), 6,03 (1H, bs), 7,22-7,26 (4H, m), 7,38 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,44 (1H, bs).

(10) A una solución de 3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida (0,5 g, 1,1

mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (10 mL). La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de éter dietílico para obtener clorhidrato de 3-aminometil-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida (0,37 g, 85 %) como cristales.

Punto de fusión 218-220° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6Hz), 2,10 (1H, m), 3,86 (2H, d, J = 4,6Hz), 4,08 (2H, d, J = 7,4Hz), 7,36-7,46 (5H. m), 7,59 (1H, s), 8,00 (1H, dd, J = 8,4, 1,6Hz), 8,17 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,55 (3H, bs).

Ejemplo 143

Clorhidrato de 3-aminometil-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxilato de metilo

Este compuesto se sintetizó a partir de 3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxilato de metilo de la misma manera que en el ejemplo 142(10).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,88 (2H, s), 4,08 (2H, d, J = 7,8Hz), 7,39-7,52 (5H, m), 8,08 (1H, dd, J = 8,4, 1,6Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,50 (3H, s).

Ejemplo 144

Clorhidrato de ácido 3-aminometil-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxílico

Este compuesto se sintetizó a partir de ácido 3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxílico de la misma manera que en el ejemplo 142(10).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,14 (1H, m), 3,89 (2H, s), 4,08 (1H, s, J = 7,8Hz), 7,39-

7,52 (5H, m), 8,06 (1H, dd, J = 8,4, 1,6Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,50 (3H, bs).

Ejemplo 145

3-aminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida [3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida]

A una solución de clorhidrato de 3-aminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida (2,04 g, 5 mmol) en agua (20 mL) se agregó hidróxido de sodio 1 N (10 mL) y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizó a partir de acetato de etilo para obtener 3-aminometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida (0,87 g, 82,9 %) como cristales.

Punto de fusión 208° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{23}N_3O_2$

Calculado: C, 72,18; H, 6,63; N, 12,03.

Hallado: C, 72,10; H, 6,56; N, 11,88.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (2H, bs), 2,20-2,34 (1H, m), 3,68 (2H, s), 4,23 (2H, d, J = 7,6 Hz), 5,72 (1H, bs), 6,01 (1H, bs), 5,89 (1H, bs), 7,26-7,31 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,46-7,57 (3H, m), 7,79 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Datos de difracción de cristales por rayos X en polvos

Ángulo de difracción: 2θ(°)	Intervalo: valor d (angstrom)
5,98	14,8
7,88	11,2
8,44	10,5
17,1	5,19

La recristalización a partir de acetato de etilo de la misma manera dio como resultados cristales de una forma cristalina diferente.

Datos de difracción de cristales por rayos X en polvos

Ángulo de difracción: 2θ(°) Intervalo: valor d (angstrom)

7,22	11,4
9,80	9,02
12,1	7,32
13,5	6,53
17,9	4,94
19,6	4,52
20,6	4,30
21,8	4,08

Ejemplo 146

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida

(1) Una solución de anhídrido 4-bromoftálico (22,70 g, 100 mmol) y 2-(ciclopropilmetilamino)acetato de etilo (18,87 g, 120 mmol) en tetrahidrofurano (150

mL) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (150 mL), y se agregaron carbonato de potasio (14,82 g, 100 mmol) y yoduro de etilo (9,6 mL, 120 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (150 mL) y se agregó una solución etanólica de etóxido de sodio al 20 % (68,10 g, 200 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el componente eluido anteriormente se

concentró para obtener 7-bromo-2-ciclopropilmetil-4-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (11,14 g, 30,4 %) como cristales.

Punto de fusión 105-105,5° C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{16}NO_4Br$

Calculado: C, 52,48; H, 4,40; N, 3,82.

Hallado: C, 52,50; H, 4,31; N, 3,80.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,32-0,54 (4H, m), 0,97-1,14 (1H, m), 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,34 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,45 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,59 (1H, d, J = 2,6 Hz), 11,25 (1H, s).

El componente eluido después se concentró para obtener 6-bromo-2-ciclopropilmetil-4-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (11,02 g, 30,1 %) como cristales.

Punto de fusión 64-65° C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{16}NO_4Br$

Calculado: C, 52,48; H, 4,40; N, 3,82.

Hallado: C, 52,36; H, 4,31; N, 3,87.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,32-0,54 (4H, m), 0,97-1,13 (1H, m), 1,48 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,33 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,52 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 2,0, 8,5 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,16 (1H, s).

(2) A una solución de 6-bromo-2-ciclopropilmetil-4-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (7,32 g, 20 mmol), 1-butanol (2,7 mL, 30 mmol) y tributilfosfina (10,0 mL, 40 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (10,09 g, 40 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6-bromo-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (7,24 g, 85,8 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,39-0,57 (4H, m), 1,02 (3H, t,

J = 7,1 Hz), 1,13-1,31 (1H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46-1,63 (2H, m), 1,73-1,87 (2H, m), 3,90 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,96 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,47 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 5,4, 8,6 Hz).

(3) A una solución de 6-bromo-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (7,18 g, 17 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (20 mL) se agregó una solución acuosa (10 mL) de hidróxido de sodio (2,04 g, 51 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener ácido 6-bromo-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (6,41 g, 95,7 %) como cristales.

Punto de fusión 166-167° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{20}NO_4Br$

Calculado: C, 54,84; H, 5,11; N, 3,55.

Hallado: C, 54,78; H, 4,98; N, 3,27.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,41-0,57 (4H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,22-1,35 (1H, m), 1,45-1,63 (2H, m), 1,75-1,89 (2H, m), 3,98-4,08 (4H, m), 7,63 (1H, dd, J = 1,8, 8,8 Hz), 7,68 (1H, bs), 7,82 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(4) A una solución de ácido 6-bromo-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (6,31 g, 16 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregaron cloruro de oxalilo (1,7 mL, 19,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL). La solución obtenida se agregó por goteo a una suspensión de tetrahidroborato de sodio (2,11 g, 56 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30

mL) a 0 C. La mezcla obtenida se agitó a 0 C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener 6-bromo-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-3-hidroximetil-1(2H)-isoquinolinona (5,87 g, 96,5 %) como cristales.
Punto de fusión 111-112° C.
Análisis elemental para $C_{18}H_{22}NO_3Br$
Calculado: C, 56,85; H, 5,83; N, 3,68.
Hallado: C, 56,69; H, 5,67; N, 3,59.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,42-0,58 (4H, m), 1,04 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,12-1,25 (1H, m), 1,49-1,68 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 2,48 (1H, bs), 3,88 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,19 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,83 (2H, s), 7,56 (1H, dd, J = 2,0, 8,6Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(5) A una solución de 6-bromo-4-butoxi-2-

ciclopropilmetil-3-hidroximetil-1(2H)-isoquinolinona (5,70 g, 15 mmol) en tolueno (50 mL) se agregó cloruro de tionilo (2,2 mL, 30 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 6-bromo-4-butoxi-3-clorometil-2-ciclopropilmetil-1(2H)-isoquinolinona (5,72 g, 95,7 %) como cristales.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,44-0,61 (4H, m), 1,02-1,30 (4H, m), 1,53-1,68 (2H, m), 1,71-1,97 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,21 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,84 (2H, s), 7,63 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 7,88 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(6) Una solución de 6-bromo-4-butoxi-3-clorometil-2-ciclopropilmetil-1(2H)-isoquinolinona (5,58 g, 14 mmol) y ftalimida de potasio (3,89 g, 21 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se agitó a

temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - n-hexano para obtener 2-[(6-bromo-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (6,57 g, 94,7 %) como cristales.

Punto de fusión 156-157° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{25}N_2O_4Br$

Calculado: C, 61,30; H, 4,95; N, 5,50.

Hallado: C, 61,39; H, 5,06; N, 5,47.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,45-0,50 (4H, m), 0,97-1,08 (4H, m), 1,44-1,61 (1H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,16 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,07 (2H, s), 7,59 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,71-7,85 (4H, m), 7,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(7) A una solución de 2-[(6-bromo-4-butoxi-2-

ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (6,62 g, 13 mmol) en etanol (50 mL) se agregó monohidrato de hidrazina (0,13 mL, 2,7 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL) y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (4,5 mL, 19,5 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener (6-bromo-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (4,41 g, 70,8 %) como cristales.

Punto de fusión 118-119° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{31}N_2O_4Br$

Calculado: C, 57,62; H, 6,52; N, 5,84.

Hallado: C, 57,79; H, 6,37; N, 5,71.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,50-0,55 (4H, m), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,13-1,26 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,47-1,68 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,09 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,79 (1H, bs), 7,58 (1H, dd, J = 2,0, 8, 6 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(8) Una mezcla de (6-bromo-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)-metilcarbamato de ter-butilo (4,08 g, 8,5 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,35 g, 0,85 mmol) y trietilamina (1,3 mL, 9,4 mmol) en dimetilsulfóxido (60 mL) y metanol (40 mL) se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se agregó acetato de paladio (0,19 g, 0,85 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a 70° C durante

15 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo (3,41 g, 87,7 %) como cristales.

Punto de fusión 139-140° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{34}N_2O_6$

Calculado: C, 65,48; H, 7,47; N, 6,11.

Hallado: C, 65,59; H, 7,53; N, 6,13.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,52-0,55 (4H, m), 1,06 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,15-1,30 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,53-1,68 (2H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,99 (3H, s), 3,91 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,56 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,81 (1H, bs), 8,09 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(9) A una solución de 4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo (2,98 g, 6,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL) se agregó hidróxido de sodio 1 N (10 mL). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener ácido 4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (2,62 g, 90,7 %) como cristales.
Punto de fusión 197-198° C.
Análisis elemental para $C_{24}H_{32}N_2O_6$
Calculado: C, 64,85; H, 7,26; N, 6,30.
Hallado: C, 64,95; H, 7,26; N, 6,29.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,51-0,53 (4H, m), 1,07 (3H, t,

677

J = 7,3 Hz), 1,13-1,30 (1H, m), 1,50 (9H, s), 1,53-1,72 (2H, m), 1,85-1,99 (2H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,09 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,56 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,47 (1H, bs), 8,08 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,30 (1H, bs), 8,39 (1H, d, J = 8,5 Hz).

(10) Una solución de ácido 4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (0,89 g, 2 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,77 g, 4 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,61 g, 4 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener 4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (0,82 g, 93,2 %) como cristales.

678

Punto de fusión 202-203° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{33}N_3O_5$

Calculado: C, 64,99; H, 7,50; N, 9,47.

Hallado: C, 64,89; H, 7,68; N, 9,42.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,52-0,56 (4H, m), 1,03 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,18-1,29 (1H, m), 1,48 (9H, s), 1,49-1,66 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 3,87 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,10 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,54 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,24 (1H, bs), 6,03 (1H, bs), 6,60 (1H, bs), 7,72 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,04 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(11) A una solución de 4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (0,27 g, 0,6 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 mL) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de

679

metanol-éter dietílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (0,21 g, 91,3 %) como cristales.

Punto de fusión 164-165° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{26}N_3O_3Cl$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 58,68; H, 7,00; N, 10,81.

Hallado: C, 59,03; H, 6,85; N, 10,82.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,45-0,49 (4H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,09-1,21 (1H, m), 1,52-1,63 (2H, m), 1,83-1,99 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,08 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,23 (2H, s), 7,71 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,23 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,38 (1H, s), 8,68 (3H, bs).

Ejemplo 147

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-6-(1, 3-oxazol-5-il)-1(2H)-isoquinolinona

(1) A una solución de ácido 4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (ejemplo 146 (9)) (0,45 g, 3,5 mmol) y N-metilmorfolina (0,13 mL, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó cloroformato de etilo (0,12 mL, 1,2 mmol) a 0 C, y la mezcla se agitó a 0 C durante 10 minutos. A la mezcla obtenida se agregaron tetrahidroborato de sodio (0,11 g, 3 mmol) y metanol (5 mL), y la mezcla se agitó a 0 C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener (4-butoxi-2-ciclopropilmetil-6-hidroximetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,33 g, 76,7 %) como cristales.

Punto de fusión 171-172° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{34}N_2O_5$

Calculado: C, 66,95; H, 7,96; N, 6,51.

Hallado: C, 66,65; H, 7,82; N, 6,63.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,51-0,56 (4H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,19-1,26 (1H, m), 1,49-1,57 (11H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 2,27 (1H, bs), 3,82 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,07 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,51 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,80 (2H, s), 5,53 (1H, s), 7,38 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,46 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(2) A una solución de 4 (4-butoxi-2-ciclopropilmetil-6-hidroximetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,45 g, 3,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó dióxido de manganeso (0,12 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se filtró el dióxido de manganeso, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (4-butoxi-2-ciclopropilmetil-6-formil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,33 g, 76,7 %) como cristales.

Punto de fusión 151-152° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{32}N_2O_5$

Calculado: C, 67,27; H, 7,53; N, 6,54.

Hallado: C, 67,08; H, 7,55; N, 6,54.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,53-0,56 (4H, m), 1,06 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,16-1,28 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,55-1,68 (2H, m), 1,87-1,96 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,57 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,82 (1H, bs), 7,96 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 10,19 (1H, s).

(3) Una solución de (4-butoxi-2-ciclopropilmetil-6-formil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,34 g, 0,8 mmol), isocianuro de p-toluensulfonilmetilo (0,16 g, 0,8 mmol) y carbonato de potasio (0,22 g, 1,6 mmol) en metanol (10 mL) se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener [4-butoxi-2-ciclopropilmetil-6-(1,3-oxazol-5-il)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,33 g, 76,7 %) como cristales.

Punto de fusión 160-161° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{33}N_3O_5$

Calculado: C, 66,79; H, 7,11; N, 8,99.

Hallado: C, 66,63; H, 7,14; N, 9,01.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,52-0,56 (4H, m), 1,07 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,12-1,26 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,58-1,71 (2H, m), 1,87-1,96 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,12 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,56 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,84 (1H, bs), 7,53 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 7,97 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,02 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(4) A una solución de [4-butoxi-2-ciclopropilmetil-6-(1,3-oxazol-5-il)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo

(0,19 g, 0,4 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 mL) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol-éter dietílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-6-(1,3-oxazol-5-il)-1(2H)-isoquinolinona (0,15 g, 93,8 %) como cristales.

Punto de fusión 124-126° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{26}N_3O_3Cl$ 1,25H_2O

Calculado: C, 59,15; H, 6,74; N, 9,85.

Hallado: C, 59,12; H, 6,58; N, 9,71.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,46-0,49 (4H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,15-1,28 (1H, m), 1,54-1,69 (2H, m), 1,83-1,95 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,08 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,23 (2H, d, J = 5,4 Hz), 7,99-8,01 (3H, m), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,63 (1H, s), 8,74 (3H, bs).

Ejemplo 148

Clorhidrato de (E)-3-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida

(1) A una solución de dietilfosfonoacetato de etilo (0,99 mL, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se agregó hidruro de sodio (0,20 g, 5 mmol) (60 % en aceite) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla obtenida se agregó una solución de (4-butoxi-2-ciclopropilmetil-6-formil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (ejemplo 2 (2)) (2,14 g, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (E)-3-(4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-

ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)-2-propenato de etilo (1,92 g, 77,1 %) como cristales.

Punto de fusión 166-167° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{38}N_2O_6$

Calculado: C, 67,45; H, 7,68; N, 5,62.

Hallado: C, 67,40; H, 7,65; N, 5,44.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,51-0,55 (4H, m), 1,06 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,14-1,27 (1H, m), 1,37 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (9H, s), 1,47-1,69 (2H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 3,89 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,12 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,30 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,55 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,78 (1H, bs), 6,58 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 15,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) A una solución de (E)-3-(4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)-2-propenato de etilo (1,00 g, 2 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se agregó hidróxido de sodio 1 N (4 mL). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente

durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener ácido (E)-3-(4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)-2-propénico (0,92 g, 97,9 %) como cristales.

Punto de fusión 229-230° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{34}N_2O_6$

Calculado: C, 66,36; H, 7,28; N, 5,95.

Hallado: C, 66,05; H, 7,22; N, 5,66.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,50-0,55 (4H, m), 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,12-1,28 (1H, m), 1,48 (9H, s), 1,49-1,70 (2H, m), 1,84-1,98 (2H, m), 3,89 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,10 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,55 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,12 (1H, bs), 6,59 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,73 (1H, s), 7,85 (1H, d, J =

16,0 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(3) Una solución de ácido (E)-3-(4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)-2-propénico (0,71 g, 1,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,58 g, 3 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,46 g, 3 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener (E)-3-(4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)-2-propenamida (0,67 g, 95,7 %) como cristales.

Punto de fusión 198-199° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{35}N_3O_5$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 65,87; H, 7,55; N, 8,86.

Hallado: C, 65,86; H, 7,89; N, 8,68.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,50-0,54 (4H, m), 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,12-1,26 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,48-1,67 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 3,88 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,10 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,54 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,40 (1H, bs), 5,89 (1H, bs), 6,05 (1H, bs), 6,60 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,73 (1H, d, J = 15,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(4) A una solución de (E)-3-(4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-1-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)-2-propenamida (0,38 g, 0,8 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 mL) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de (E)-3-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (0,31

690

g, 96,9 %) como cristales.

Punto de fusión 188-190° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{28}N_3O_3Cl$ $2H_2O$

Calculado: C, 57,07; H, 7,30; N, 9,51.

Hallado: C, 56,82; H, 7,06; N, 9,49.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,45-0,48 (4H, m), 1,02 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,13-1,24 (1H, m), 1,47-1,69 (2H, m), 1,79-1,99 (2H, m), 4,05 (2H, bs), 4,22 (2H, bs), 4,32 (2H, bs), 6,85 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,28 (1H, bs), 7,63 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,80-7,88 (3H, m), 8,30 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,68 (3H, bs).

Ejemplo 149

Clorhidrato de 2-[[3-(aminometil)-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida

(1) Una solución de anhídrido 4-fluoroftálico (24,99 g, 150 mmol) y 2-(ciclopropilmetilamino)acetato de etilo (23,58 g, 150 mmol) en tetrahidrofurano (200

691

mL) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (200 mL) y se agregaron carbonato de potasio (20,73 g, 150 mmol) y yoduro de etilo (14,4 mL, 180 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (300 mL) y se agregó una solución etanólica de etóxido de sodio al 20 % (102 g, 300 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el componente eluido anteriormente se

concentró para obtener 2-ciclopropilmetil-7-fluoro-4-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (13,11 g, 28,6 %) como cristales.

Punto de fusión 88-89° C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{16}NO_4F$

Calculado: C, 62,94; H, 5,28; N, 4,59.

Hallado: C, 62,96; H, 5,23; N, 4,61.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,34-0,52 (4H, m), 1,04-1,13 (1H, m), 1,48 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,35 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,51 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,44-7,50 (1H, m), 8,09 (1H, dd, J = 2,6, 6,2 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 6,2, 8,4 Hz), 11,36 (1H, s).

El componente eluido después se concentró para obtener 2-ciclopropilmetil-6-fluoro-4-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (9,34 g, 20,4 %) como cristales.

Punto de fusión 61-62° C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{16}NO_4F$

Calculado: C, 62,94; H, 5,28; N, 4,59.

Hallado: C, 62,75; H, 5,14; N, 4,64.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,32-0,54 (4H, m), 1,00-1,16 (1H, m), 1,48 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,33 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,52 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,33-7,43 (1H, m), 7,78 (1H, dd, J = 2,6, 9,2 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 5,4, 8,8 Hz), 11,14 (1H, s).

(2) A una solución de 2-ciclopropilmetil-6-fluoro-4-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (9,16 g, 30 mmol), 1-butanol (3,3 mL, 45 mmol) y tributilfosfina (14,9 mL, 60 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (15,14 g, 60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-butoxi-2-ciclopropilmetil-6-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (9,24 g, 85,2 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,39-0,57 (4H, m), 1,01 (3H, t,

J = 7,3 Hz), 1,12-1,21 (1H, m), 1,41-1,62 (5H, m), 1,73-1,87 (2H, m), 3,91 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,96 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,47 (2H, q, J = 7,3 Hz), 7,19-7,30 (1H, m), 8,73 (1H, dd, J = 2,4, 9,4 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 5,4, 8,8 Hz).

(3) A una solución de 4-butoxi-2-ciclopropilmetil-6-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (9,03 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) y etanol (30 mL) se agregó hidróxido de sodio (3,00 g, 75 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en alcohol bencílico (20 mL) y la solución obtenida se agregó por goteo a una solución de hidruro de sodio (5,0 g, 125 mmol) (60 % en aceite) en alcohol bencílico (20 mL). La mezcla obtenida se agitó a 150 C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en

ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener ácido 6-benciloxi-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (7,31 g, 69,4 %) como cristales.

Punto de fusión 178-179° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{27}NO_5$

Calculado: C, 71,24; H, 6,46; N, 3,32.

Hallado: C, 71,21; H, 6,68; N, 3,23.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,41-0,52 (4H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,18-1,32 (1H, m), 1,38-1,57 (2H, m), 1,67-1,80 (2H, m), 3,88 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 (2H, d, J = 7,0 Hz), 5,17 (2H, s), 6,55 (1H, bs), 6,98 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,30-7,44 (5H, m), 8,25 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(4) A una solución de ácido 6-benciloxi-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-

isoquinolincarboxílico (7,16 g, 17 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregaron cloruro de oxalilo (1,8 mL, 20,4 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL). La solución obtenida se agregó por goteo a una suspensión de tetrahidroborato de sodio (2,25 g, 59,5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) a 0 C. La mezcla obtenida se agitó a 0 C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener 6-benciloxi-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-3-hidroximetil-1(2H)-isoquinolinona (1,72 g, 57,1 %) como cristales.

Punto de fusión 96-97° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{29}NO_4$

Calculado: C, 73,68; H, 7,17; N, 3,44.

Hallado: C, 73,53; H, 7,10; N, 3,39.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,45-0,55 (4H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,12-1,24 (1H, m), 1,44-1,62 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 3,79 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,17 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,82 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,19 (2H, s), 7,05 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,31-7,48 (5H, m), 8,28 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(5) A una suspensión de 6-benciloxi-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-3-hidroximetil-1(2H)-isoquinolinona (6,11 g, 15 mmol) en tolueno (50 mL) se agregó cloruro de tionilo (2,2 mL, 30 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 6-benciloxi-4-butoxi-3-clorometil-2-ciclopropilmetil-1(2H)-isoquinolinona (6,17 g, 96,7 %) como cristales.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,47-0,55 (4H, m), 1,03 (3H, t,

J = 7,5 Hz), 1,06-1,18 (1H, m), 1,48-1,63 (2H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,20 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,84 (2H, s), 5,22 (2H, s), 7,14-7,26 (2H, m), 7,34-7,47 (5H, m), 8,36 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(6) Una solución de 6-benciloxi-4-butoxi-3-clorometil-2-ciclopropilmetil-1(2H)-isoquinolinona (5,96 g, 14 mmol) y ftalimida de potasio (3,89 g, 21 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener 2-[(6-benciloxi-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (7,14 g, 95,1 %) como cristales.
Punto de fusión 127-128° C.
Análisis elemental para $C_{33}H_{32}N_2O_5$
Calculado: C, 73,86; H, 6,01; N, 5,22.

Hallado: C, 73,73; H, 5,79; N, 5,22.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,43-0,48 (4H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,01-1,04 (1H, m), 1,37-1,55 (2H, m), 1,71-1,86 (2H, m), 3,89 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,15 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,06 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,12-7,17 (2H, m), 7,30-7,46 (5H, m), 7,70-7,86 (4H, m), 8,32-8,38 (1H, m).

(7) A una solución de 2-[(6-benciloxi-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (6,97 g, 13 mmol) en etanol (50 mL) se agregó monohidrato de hidrazina (1,9 mL, 39 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL) y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (4,5 mL, 19,5 mmol). La mezcla obtenida se

agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener (6-benciloxi-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)-metilcarbamato de ter-butilo (6,34 g, 96,4 %) como cristales.

Punto de fusión 106-107° C.

Análisis elemental para $C_{30}H_{38}N_2O_5$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 70,50; H, 7,59; N, 5,48.

Hallado: C, 70,61; H, 7,48; N, 5,45.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,49-0,52 (4H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,15-1,26 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,51-1,62 (2H, m), 1,72-1,87 (2H, m), 3,77 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,08 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,51 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,79 (1H, bs), 5,21 (2H, s), 7,07 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,33-7,49 (5H, m), 8,34 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(8) Una suspensión de (6-benciloxi-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)-metilcarbamato de ter-butilo (6,08 g, 12 mmol) y 5 % paladio sobre carbono (2,0 g) en tetrahidrofurano (30 mL) y etanol (30 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró el catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener (4-butoxi-2-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (4,87 g, 97,6 %) como cristales.

Punto de fusión 164-166° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{32}N_2O_5$

Calculado: C, 66,32; H, 7,74; N, 6,73.

Hallado: C, 66,16; H, 7,69; N, 6,82.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,48-0,52 (4H, m), 0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,13-1,26 (1H, m), 1,45-1,58 (11H, m), 1,69-1,84 (2H, m), 3,83 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,12 (2H,

d, J = 6,6 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,89 (1H, bs), 7,06-7,12 (2H, m), 8,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,24 (1H, bs).

(9) Una solución de (4-butoxi-2-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,42 g, 1 mmol), 2-yodoacetamida (0,27 g, 1,5 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (0,22 mL, 1,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a 80 C durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]-metilcarbamato de ter-butilo (0,36 g, 76,6 %) como cristales.

Punto de fusión 209-210° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{35}N_3O_6$

Calculado: C, 63,41; H, 7,45; N, 8,87.

Hallado: C, 63,05; H, 7,31; N, 8,61.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,48-0,56 (4H, m), 1,04 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,15-1,26 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,48-1,69 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,09 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,62 (2H, s), 4,86 (1H, bs), 5,89 (1H, bs), 6,62 (1H, bs), 7,06-7,12 (2H, m), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz).

(10) A una solución de [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,28 g, 0,6 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 mL) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 2-[[3-(aminometil)-4-butoxi-2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida (0,23 g, 92,0 %) como cristales.

Punto de fusión 133-134° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{28}N_3O_4Cl$ $1,5H_2O$

Calculado: C, 54,98; H, 7,15; N, 9,62.

Hallado: C, 54,84; H, 6,90; N, 9,54.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,43-0,46 (4H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,12-1,21 (1H, m), 1,50-1,63 (2H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,04 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,18 (2H, s), 4,64 (2H, s), 7,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,68 (3H, s).

Ejemplo 150

Clorhidrato de 2-[[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida

(1) Una solución de anhídrido 4-fluoroftálico (24,99 g, 150 mmol) y 2-(isobutilamino)acetato de etilo (23,88 g, 150 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con

acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (200 mL), y se agregaron carbonato de potasio (20,73 g, 150 mmol) y yoduro de etilo (14,4 mL, 180 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (300 mL) y se agregó una solución etanólica de etóxido de sodio al 20 % (102 g, 300 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el componente eluido anteriormente se concentró para obtener 7-fluoro-4-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (19,2 g,

41,7 %) como cristales.

Punto de fusión 104-105° C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{18}NO_4F$

Calculado: C, 62,53; H, 5,90; N, 4,56.

Hallado: C, 62,81; H, 5,99; N, 4,67.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,82 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,76-1,89 (1H, m), 4,41 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,49 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,43-7,50 (1H, m), 8,08-8,21 (2H, m), 11,34 (1H, s).

El componente eluido después se concentró para obtener 6-fluoro-4-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (13,41 g, 29,1 %) como cristales.

Punto de fusión 91-92° C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{18}NO_4F$

Calculado: C, 62,53; H, 5,90; N, 4,56.

Hallado: C, 62,73; H, 5,83; N, 4,53.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,82 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,74-1,86 (1H, m), 4,40 (2H, d, J

= 7,5 Hz), 4,49 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,34-7,42 (1H, m), 7,75-7,80 (1H, m), 8,45-8,51 (1H, m), 11,12 (1H, s).

(2) A una solución de 6-fluoro-4-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (9,22 g, 30 mmol), 1-butanol (3,3 mL, 45 mmol) y tributilfosfina (14,9 mL, 60 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (15,14 g, 60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-butoxi-6-fluoro-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (9,25 g, 84,9 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46-1,66 (2H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 2,05-2,18 (1H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,8 Hz), 3,95 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,46 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,27-7,29 (1H, m), 7,34-7,38 (1H, m), 8,44-8,48 (1H, m).

(3) A una solución de 4-butoxi-6-fluoro-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (9,09 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) y etanol (30 mL) se agregó hidróxido de sodio (3,00 g, 75 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en alcohol bencílico (20 mL) y la solución obtenida se agregó por goteo a una solución de hidruro de sodio (5,0 g, 125 mmol) (60 % en aceite) en alcohol bencílico (20 mL). La mezcla obtenida se agitó a 150 C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener ácido 6-benciloxi-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-

1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (9,32 g, 88,1 %) como cristales.

Punto de fusión 151-152° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{29}NO_5$

Calculado: C, 70,90; H, 6,90; N, 3,31.

Hallado: C, 70,89; H, 6,91; N, 3,37.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,85 (6H, d, J = 7,0 Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,39-1,58 (2H, m), 1,67-1,81 (2H, m), 2,06-2,19 (1H, m), 3,89 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,95 (2H, d, J = 7,8 Hz), 5,16 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2,6, 9,0 Hz), 7,32-7,45 (5H, m), 8,23 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(4) A una solución de ácido 6-benciloxi-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (7,62 g, 18 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregaron cloruro de oxalilo (1,9 mL, 21,6 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL). La solución

obtenida se agregó por goteo a una suspensión de tetrahidroborato de sodio (2,38 g, 63 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) a 0 C. La mezcla obtenida se agitó a 0 C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener 6-benciloxi-4-butoxi-3-hidroximetil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (7,11 g, 96,5 %) como cristales.

Punto de fusión 90-91° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{31}NO_4 0,25H_2O$

Calculado: C, 72,53; H, 7,67; N, 3,38.

Hallado: C, 72,86; H, 7,71; N, 3,31.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,48-1,60 (2H, m), 1,72-1,85 (2H, m), 2,11-2,25 (1H, m), 2,44 (1H, bs), 3,79 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,05 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,79 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,19 (2H, s), 7,06-7,13 (2H, m), 7,34-7,45

(4H, m), 8,28 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(5) A una suspensión de 6-benciloxi-4-butoxi-3-hidroximetil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (6,96 g, 17 mmol) en tolueno (50 mL) se agregó cloruro de tionilo (2,5 mL, 34 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 6-benciloxi-4-butoxi-3-clorometil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (6,90 g, 94,8 %) como cristales.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47-1,65 (2H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 2,09-2,23 (1H, m), 3,88 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,05 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,80 (2H, s), 5,21 (2H, s), 7,13-7,47 (7H, m), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(6) Una solución de 6-benciloxi-4-butoxi-3-

clorometil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (6,85 g, 16 mmol) y ftalimida de potasio (4,44 g, 24 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-[(6-benciloxi-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (7,08 g, 82,2 %) como una sustancia amorfa.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,93-1,01 (9H, m), 1,41-1,55 (2H, m), 1,71-1,85 (2H, m), 2,05-2,22 (1H, m), 3,89 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,01 (2H, d, J = 7,2 Hz), 5,01 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,13-7,17 (2H, m), 7,30-7,46 (5H, m), 7,68-7,87 (2H, m), 8,32-8,36 (1H, m).

(7) A una solución de 2-[(6-benciloxi-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (7,00 g, 13 mmol) en etanol (50

mL) se agregó monohidrato de hidrazina (1,9 mL, 39 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL) y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (4,5 mL, 19,5 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener (6-benciloxi-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (6,44 g, 97,4 %) como cristales.

Punto de fusión 104-105° C.

Análisis elemental para $C_{30}H_{40}N_2O_5$

Calculado: C, 70,84; H, 7,93; N, 5,51.

Hallado: C, 70,85; H, 7,70; N, 5,48.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46-1,62 (11H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 2,05-2,22 (1H, m), 3,75 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,96 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,48 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,73 (1H, bs), 5,21 (2H, s), 7,08 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,30-7,47 (5H, m), 8,34 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(8) Una suspensión de (6-benciloxi-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (6,10 g, 12 mmol) y paladio sobre carbono al 5 % (2,0 g) en tetrahidrofurano (30 mL) y etanol (30 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró el catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener (4-butoxi-6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (4,86 g,

715

96,8 %) como cristales.

Punto de fusión 185-186° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{34}N_2O_5$

Calculado: C, 66,00; H, 8,19; N, 6,69.

Hallado: C, 66,02; H, 8,14; N, 6,73.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,46-1,58 (11H, m), 1,72-1,85 (2H, m), 2,06-2,25 (1H, m), 3,82 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,00 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,51 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,84 (1H, bs), 7,09-7,13 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,98 (1H, bs).

(9) Una solución de (4-butoxi-6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,42 g, 1 mmol), 2-yodoacetamida (0,27 g, 1,5 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (0,22 mL, 1,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a 80 C durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y

716 720

se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,37 g, 78,7 %) como cristales.

Punto de fusión 180-181° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{37}N_3O_6$

Calculado: C, 63,14; H, 7,84; N, 8,84.

Hallado: C, 62,90; H, 7,71; N, 8,98.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9H, s), 1,51-1,67 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 2,05-2,23 (2H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,98 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,51 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,62 (2H, s), 4,76 (1H, bs), 5,84 (1H, bs), 6,59 (1H, bs), 7,07-7,13 (2H, m), 8,37 (1H, d, J = 9,2 Hz).

(10) A una solución de [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,29 g,

717

0,6 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 mL) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 2-[[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida (0,23 g, 92,0 %) como cristales.

Punto de fusión 248-250° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{30}N_3O_4Cl$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 57,07; H, 7,42; N, 9,98.

Hallado: C, 57,22; H, 7,67; N, 9,73.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,87 (6H, d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9H, s), 1,47-1,65 (2H, m), 1,73-2,04 (3H, m), 3,88-3,95 (4H, m), 4,17 (2H, s), 4,64 (2H, s), 7,06 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,46 (1H, s), 7,73 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,62 (3H, s).

Ejemplo 151

Clorhidrato de (E)-3-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida

(1) A una solución de dietilfosfonoacetato de etilo (1,4 mL, 7 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se agregó hidruro de sodio (0,28 g, 7 mmol) (60 % en aceite) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla obtenida se agregó una solución de (4-butoxi-6-formil-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (3,01 g, 7 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (E)-3-(4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-1,2-

719

dihidro-6-isoquinolinil)-2-propenato de etilo (3,11 g, 88,9 %) como cristales.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,47 (9H, s), 1,53-1,68 (2H, m), 1,84-1,94 (2H, m), 2,12-2,22 (1H, m), 3,87 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,99 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,30 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,52 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,78 (1H, bs), 6,58 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 1,5, 8,1 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,79 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,1 Hz).

(2) A una solución de (E)-3-(4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-2-propenato de etilo (1,00 g, 2 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se agregó hidróxido de sodio 1 N (4 mL). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener ácido (E)-3-(4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-2-propénico (0,89 g, 94,7 %) como cristales.

Punto de fusión 207-209° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{36}N_2O_6$

Calculado: C, 66,08; H, 7,68; N, 5,93.

Hallado: C, 65,85; H, 7,52; N, 5,91.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 (9H, s), 1,49-1,69 (2H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 2,05-2,24 (1H, m), 3,88 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,99 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,16 (1H, bs), 6,58 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,71 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(3) Una solución de ácido (E)-3-(4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-

721

1,2-dihidro-3-isoquinolinil)-2-propénico (0,47 g, 1 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,38 g, 2 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,30 g, 2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener (E)-3-(4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)-2-propenamida (0,41 g, 87,2 %) como cristales.

Punto de fusión 149-150° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{37}N_3O_5$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 64,98; H, 7,97; N, 8,74.

Hallado: C, 64,71; H, 7,68; N, 8,56.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (9H, s), 1,49-1,67 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 2,09-2,21 (1H, m), 3,86 (2H, t, J =

722

6,5 Hz), 3,99 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,52 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,95 (1H, bs), 5,86 (1H, bs), 6,01 (1H, bs), 6,60 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,71 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 16,2 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(4) A una solución de (E)-3-(4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)-2-propenamida (0,14 g, 0,3 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 mL) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de (E)-3-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (0,11 g, 91,7 %) como cristales.

Punto de fusión 223-225° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{30}N_3O_3Cl$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 60,49; H, 7,49; N, 10,08.

723

Hallado: C, 60,37; H, 7,77; N, 9,73.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,48-1,66 (2H, m), 1,82-2,08 (3H, m), 3,93-3,99 (4H, m), 4,18 (2H, d, J = 4,8 Hz), 6,84 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,28 (1H, bs), 7,64 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,76 (1H, bs), 7,80-7,87 (2H, m), 8,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,64 (3H, bs).

Ejemplo 152

(E)-3-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida

(1) A una suspensión de clorhidrato de (E)-3-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (2,04 g, 5 mmol) en agua (20 mL) se agregó hidróxido de sodio 1 N (20 mL). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo para obtener (E)-3-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (1,02 g, 85,0 %) como cristales.

Punto de fusión 173-175° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{29}N_3O_3$

Calculado: C, 67,90; H, 7,87; N, 11,31.

Hallado: C, 67,73; H, 7,90; N, 11,03.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,42 (2H, bs), 1,47-1,69 (2H, m), 1,81-1,95 (1H, m), 3,89 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,01 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,4 Hz), 5,89 (1H, bs), 6,04 (1H, bs), 6,65 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 15,6 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Datos de difracción de cristales por rayos X en polvos

Ángulo de difracción: 2θ(°)	Intervalo: valor d (angstrom)
8,62	10,2

9,98	8,86
17,4	5,09
23,0	3,87
21,9	4,06
26,3	3,38
24,2	3,68

Ejemplo 153

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(1,3-oxazol-5-il)-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una solución de (4-butoxi-6-formil-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,34 g, 0,8 mmol), isocianuro de p-toluensulfonilmetilo (0,16 g, 0,8 mmol) y carbonato de potasio (0,22 g, 1,6 mmol) en metanol (10 mL) se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión

726

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener [4-butoxi-2-isobutil-6-(1,3-oxazol-5-il)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]-metilcarbamato de ter-butilo (0,34 g, 91,9 %) como cristales.

Punto de fusión 152-153° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{35}N_3O_5$

Calculado: C, 66,50; H, 7,51; N, 8,95.

Hallado: C, 66,25; H, 7,57; N, 9,00.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9H, s), 1,55-1,73 (2H, m), 1,84-1,98 (2H, m), 2,12-2,26 (1H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,54 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,81 (1H, bs), 7,53 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,72-7,78 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz).

(2) A una solución de [4-butoxi-2-isobutil-6-(1,3-oxazol-5-il)-1-oxo-1,2-dihidro-3-

727

isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,28 g, 0,6 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 mL) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(1,3-oxazol-5-il)-1(2H)-isoquinolinona (0,22 g, 91,7 %) como cristales.

Punto de fusión 211-213° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,55-1,67 (2H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 3,96-4,01 (4H, m), 4,20 (2H, d, J = 5,4 Hz), 8,00-8,02 (3H, m), 8,36 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,64 (1H, s), 8,82 (3H, bs).

Ejemplo 154

2-[[3-(aminometil)-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-

728

1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida

(1) A una suspensión de anhídrido 4-benciloxiftálico (25,42 g, 100 mmol) en metanol (200 mL) se agregó una solución metanólica de metóxido de sodio al 28 % (21,22 g, 110 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (200 mL) y se agregaron 2-(isobutilamino)acetato de metilo (17,42 g, 120 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (23,00 g, 120 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (18,34 g, 120 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (50 mL) y se agregó una solución de una solución

metanólica de metóxido de sodio al 28 % (38,59 g, 200 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el componente eluido anteriormente se concentró para obtener 7-benciloxi-4-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (4,76 g, 12,1 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,82 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,78-1,87 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 7,5 Hz), 5,25 (2H, s), 7,25-7,48 (6H, m), 7,96-7,98 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 8,7 Hz), 11,34 (1H, s).

El componente eluido después se concentró para obtener 6-benciloxi-4-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (21,41 g, 54,4 %) como cristales.

730

Punto de fusión 109-110° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{23}NO_5$

Calculado: C, 69,28; H, 6,08; N, 3,67.

Hallado: C, 69,28; H, 5,93; N, 3,48.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,81 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,66-1,85 (1H, m), 4,00 (3H, s), 4,35 (2H, d, J = 7,5 Hz), 5,21 (2H, s), 7,31 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,38-7,49 (5H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,12 (1H, s).

(2) A una solución de 6-benciloxi-4-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (7,86 g, 20 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 mL) se agregó hidruro de sodio (0,96 g, 24 mmol) (60 % en aceite) a 0 C y la mezcla se agitó a 0 C durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se agregó N-feniltrifluorometansulfonimida (8,57 g, 24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio

731

anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (10,50 g, 100 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,88 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,92-2,05 (1H, m), 3,99 (3H, s), 5,19 (2H, s), 7,23-7,48 (2H, m), 8,37 (1H, d, J = 9,2 Hz).

(3) Una mezcla de 6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (10,50 g, 20 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (3,36 g, 24 mmol) y carbonato de sodio (5,30 g, 50 mmol) en tolueno (50 mL), etanol (10 mL) y agua (10 mL) se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,16 g, 1 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento en una atmósfera de argón durante 12 horas. La mezcla de

reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6-benciloxi-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (6,06 g, 65,9 %) como cristales.

Punto de fusión 106-107° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{26}NO_4F$

Calculado: C, 73,19; H, 5,70; N, 3,05.

Hallado: C, 73,18; H, 5,83; N, 2,86.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,91 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,92 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,05-2,19 (1H, m), 3,47 (3H, s), 3,86 (1H, dd, J = 7,6, 13,8 Hz), 4,08 (1H, dd, J = 7,6, 13,8 Hz), 4,98 (2H, s), 6,50-6,52 (1H, m), 7,13-7,50 (10H, m), 8,43 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(4) A una solución de 6-benciloxi-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (0,46 g, 1 mmol) en

metanol (30 mL) se agregó una solución acuosa (3 mL) de monohidrato de hidróxido de litio (0,42 g, 10 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener ácido 6-benciloxi-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (0,41 g, 93,2 %) como cristales.

Punto de fusión 178-179° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{24}NO_4F$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 72,07; H, 5,49; N, 3,11.

Hallado: C, 72,28; H, 5,20; N, 2,80.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,85 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,09-2,23 (1H, m), 3,75-3,96 (2H, m), 4,38 (1H, bs), 4,98 (2H, s), 6,49-6,51 (1H, m), 7,10-7,48 (10H, m), 8,30 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(5) A una solución de ácido 6-benciloxi-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (4,90 g, 11 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregaron cloruro de oxalilo (1,1 mL, 13,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL). La solución obtenida se agregó por goteo a una suspensión de tetrahidroborato de sodio (1,46 g, 38,5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) a 0 C. La mezcla obtenida se agitó a 0 C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener 6-benciloxi-4-(2-fluorofenil)-3-hidroximetil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (4,38 g, 92,4 %) como cristales. Punto de fusión 191-192° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{26}NO_3F$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 74,38; H, 6,13; N, 3,21.

Hallado: C, 74,52; H, 6,20; N, 3,16.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,87 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,85 (1H, bs), 2,18-2,32 (1H, m), 4,08-4,29 (2H, m), 4,44 (2H, s), 4,94 (2H, s), 6,38 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 2,3, 8,6 Hz), 7,18-7,36 (7H, m), 7,43-7,54 (1H, m), 8,36 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(6) A una suspensión de 6-benciloxi-4-(2-fluorofenil)-3-hidroximetil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (4,31 g, 10 mmol) en tolueno (50 mL) se agregó cloruro de tionilo (1,5 mL, 20 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 6-benciloxi-3-clorometil-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (4,29 g,

736740

95,3 %) como cristales.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,15-2,26 (1H, m), 3,94 (1H, dd, J = 7,9, 13,1 Hz), 4,31 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 7,9, 13,1 Hz), 4,43 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,95 (2H, s), 6,36-6,38 (1H, m), 7,12-7,35 (9H, m), 7,45-7,56 (1H, m), 8,41 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(7) Una solución de 6-benciloxi-3-clorometil-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (4,27 g, 9,5 mmol) y ftalimida de potasio (2,65 g, 14,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-[[6-benciloxi-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (5,07 g, 95,3 %) como una

sustancia amorfa.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,12-2,27 (1H, m), 3,94 (1H, dd, J = 7,3, 14,8 Hz), 4,33 (1H, dd, J = 7,3, 13,9 Hz), 4,57 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,92 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,93 (2H, s), 6,34 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,01-7,45 (10H, m), 7,66-7,76 (4H, m), 8,40 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(8) A una solución de 2-[[6-benciloxi-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (5,05 g, 9 mmol) en etanol (50 mL) se agregó monohidrato de hidrazina (1,3 mL, 27 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL) y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (3,1 mL, 13,5 mmol). La mezcla obtenida se

agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener [6-benciloxi-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (4,27 g, 89,5 %) como cristales.

Punto de fusión 138-139° C.

Análisis elemental para $C_{32}H_{35}N_2O_4F$

Calculado: C, 72,43; H, 6,65; N, 5,28.

Hallado: C, 72,27; H, 6,38; N, 5,22.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9H, s), 2,16-2,30 (1H, m), 3,83-3,94 (1H, m), 3,99-4,38 (3H, m), 4,58 (1H, bs), 4,95 (2H, s), 6,33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,16-7,38 (8H, m), 7,43-7,54 (1H, m), 8,39 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(9) Una suspensión de butil [6-benciloxi-4-(2-

fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (3,98 g, 7,5 mmol) y paladio sobre carbono al 5 % (1,5 g) en etanol (50 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró el catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener [4-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (3,11 g, 94,2 %) como cristales.

Punto de fusión 163-164° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{29}N_2O_4F$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 66,80; H, 6,73; N, 6,23.

Hallado: C, 66,80; H, 6,93; N, 6,28.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9H, s), 2,11-2,28 (1H, m), 3,82-3,92 (1H, m), 4,02-4,21 (2H, m), 4,28-4,38 (1H, m), 4,60 (1H, bs), 6,37 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,13-7,23 (4H, m), 7,34-7,47 (1H, m), 8,28 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(10) Una solución de [4-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,44 g, 1 mmol), 2-yodoacetamida (0,37 g, 2 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (0,30 mL, 2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a 80° C durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,30 g, 61,2 %) como cristales.

Punto de fusión 186-188° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{32}N_3O_5F$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 64,59; H, 6,52; N, 8,37.

Hallado: C, 64,74; H, 6,32; N, 7,97.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,00

(3H, d, J = 6,8 Hz), 1,43 (9H, s), 2,15-2,32 (1H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 4,35 (2H, s), 4,59 (1H, bs), 5,70 (1H, bs), 6,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,50 (1H, bs), 7,07 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,21-7,37 (3H, m), 7,46-7,58 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(11) A una solución de [6-(2-amino-2-oxoetil)-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,25 g, 0,5 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 mL), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-[[3-(aminometil)-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida (0,02 g,

10,0 %) como una sustancia amorfa.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,66 (2H, bs), 2,18-2,32 (1H, m), 4,07-4,28 (3H, m), 4,35 (2H, s), 5,77 (1H, bs), 6,27 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,51 (1H, bs), 7,05 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,22-7,35 (3H, m), 7,45-7,56 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo 155

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida

(1) A una solución de [(4-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (ejemplo 8(9)) (2,42 g, 5,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se agregó hidruro de sodio (0,33 g, 8,3 mmol) (60 % en aceite) a 0 C y la mezcla se agitó a 0 C durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se agregó N-feniltrifluorometansulfonimida (2,97 g, 8,3 mmol) y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [(4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-6-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (2,91 g, 92,4 %) como una sustancia amorfa.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,46 (9H, s), 2,17-2,31 (1H, m), 3,89-3,99 (1H, m), 4,07-4,27 (2H, m), 4,33-4,44 (1H, m), 4,59 (1H, bs), 6,79 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,21-7,44 (1H, m), 7,48-7,60 (1H, m), 8,57 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Una solución mixta de [(4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-6-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (2,86 g, 5 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,14 g, 0,25 mmol), trietilamina (0,77 mL, 5,5 mmol)

y acetato de paladio (56 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) y metanol (20 mL) se agitó con calentamiento a 100° C en una atmósfera de monóxido de carbono a 5 atm durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo (2,23 g, 92,5 %) como cristales.

Punto de fusión 180-181° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{31}N_2O_5F$

Calculado: C, 67,20; H, 6,48; N, 5,81.

Hallado: C, 66,95; H, 6,55; N, 5,75.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,19-2,33 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,89-4,43 (4H, m), 4,62 (1H, bs), 7,23-7,38 (3H, m), 7,47-7,58 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 1,5

745

Hz), 8,06 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(3) A una solución de 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo (1,93 g, 4 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL) se agregó hidróxido de sodio 1 N (8 mL). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter isopropílico para obtener ácido 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (1,77 g, 94,7 %) como cristales.
Punto de fusión 213-214° C.
Análisis elemental para $C_{26}H_{29}N_2O_5F$
Calculado: C, 66,65; H, 6,24; N, 5,98.

Hallado: C, 66,51; H, 6,50; N, 5,99.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,45 (9H, s), 2,19-2,32 (1H, m), 4,84 (1H, bs), 7,22-7,34 (3H, m), 7,46-7,57 (1H, m), 7,65 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,51 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(4) Una solución de ácido 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (0,70 g, 1,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,58 g, 3 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,46 g, 3 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(2-fluorofenil)-

2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (0,67 g, 95,7 %) como cristales.

Punto de fusión 232-233° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{30}N_3O_4F$

Calculado: C, 66,79; H, 6,47; N, 8,99.

Hallado: C, 66,39; H, 6,75; N, 8,93.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9H, s), 2,22-2,30 (1H, m), 3,92-4,19 (3H, m), 4,32-4,40 (1H, m), 4,69 (1H, bs), 5,78 (1H, bs), 6,10 (1H, bs), 7,23-7,35 (3H, m), 7,40 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,47-7,54 (1H, m), 7,77 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(5) A una solución de 3-[[(terbutoxicarbonil)amino]metil]-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (0,37 g, 0,8 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 mL) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y

los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter dietílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida (0,30 g, 93,8 %) como cristales.

Punto de fusión 216-218° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{23}N_3O_2ClF\ 2H_2O$

Calculado: C, 57,34; H, 6,19; N, 9,55.

Hallado: C, 57,41; H, 5,93; N, 9,71.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,93 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,01-2,16 (1H, m), 3,62-3,80 (1H, m), 4,02-4,23 (3H, m), 7,43-7,66 (6H, m), 8,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,21 (1H, bs), 8,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,72 (3H, bs).

Ejemplo 156

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carbonitrilo

(1) Una solución de 3-[[(ter-

butoxicarbonil)amino]metil]-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (Ejemplo 10 (4)) (0,23 g, 0,5 mmol) y cloruro cianúrico (0,28 g, 1,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mmol) se agitó a 0° C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener [6-ciano-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,19 g, 86,4 %) como cristales.

Punto de fusión 191-192° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{28}N_3O_3F$

Calculado: C, 69,47; H, 6,28; N, 9,35.

Hallado: C, 69,37; H, 6,42; N, 9,24.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9H, s), 2,18-2,32 (1H, m), 3,89-4,05 (1H, m), 4,07-4,44 (3H, m), 4,58 (1H, bs), 7,20-7,40 (4H, m), 7,50-7,61 (1H, m), 7,67 (1H, dd, J

= 1,6, 8,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(2) A una solución de [6-ciano-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,13 g, 0,3 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 mL) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol-éter dietílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carbonitrilo (0,11 g, 91,7 %) como cristales.

Punto de fusión 228-230° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,19 (1H, m), 3,76-3,83 (1H, m), 3,96-4,22 (3H, m), 7,30 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,41-7,72 (4H, m), 7,99 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,74 (3H, bs).

751

Ejemplo 157

Clorhidrato de 2-[[3-(aminometil)-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida

(1) Una mezcla de 6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (10,26 g, 20 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (3,36 g, 24 mmol) y carbonato de sodio (5,30 g, 50 mmol) en tolueno (50 mL), etanol (10 mL) y agua (10 mL) se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,16 g, 1 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento en una atmósfera de argón durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6-benciloxi-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (6,31 g, 68,7 %) como cristales.

Punto de fusión 127-128° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{26}NO_4F$

Calculado: C, 73,19; H, 5,70; N, 3,05.

Hallado: C, 73,03; H, 5,63; N, 2,77.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,91 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,04-2,19 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,8-4,00 (2H, m), 4,99 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,96-7,21 (4H, m), 7,24-7,46 (6H, m), 8,43 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) A una solución de 6-benciloxi-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (5,97 g, 13 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) y metanol (50 mL) se agregó una solución acuosa (10 mL) de monohidrato de hidróxido de litio (1,64 g, 39 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en

agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL), y se agregaron cloruro de oxalilo (1,0 mL, 12 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL). La solución obtenida se agregó por goteo a una suspensión de tetrahidroborato de sodio (1,32 g, 35 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) a 0° C. La mezcla obtenida se agitó a 0° C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6-benciloxi-4-(3-fluorofenil)-3-hidroximetil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (1,39 g, 32,2 %) como cristales.

Punto de fusión 146-146,5° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{26}NO_3F$

Calculado: C, 75,15; H, 6,07; N, 3,25.

Hallado: C, 74,87; H, 6,06; N, 3,12.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,11-2,28 (1H, m), 2,58 (1H, bs), 4,16 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,41 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,91 (2H, s), 6,31 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,95-7,37 (9H, m), 7,44-7,52 (1H, m), 8,25 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(3) A una suspensión de 6-benciloxi-4-(3-fluorofenil)-3-hidroximetil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (3,88 g, 9 mmol) en tolueno (30 mL) se agregó cloruro de tionilo (1,3 mL, 18 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 6-benciloxi-3-clorometil-4-(3-

fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (3,71 g, 91,8 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,13-2,31 (1H, m), 4,14 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,35 (2H, s), 4,96 (2H, s), 6,37 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,98-7,32 (9H, m), 7,42-7,53 (1H, m), 8,40 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(4) Una solución de 6-benciloxi-3-clorometil-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (3,60 g, 8 mmol) y ftalimida de potasio (2,22 g, 12 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener 2-[[6-benciloxi-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3,95 g, 88,2 %) como cristales.

760
756

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,10-2,27 (1H, m), 4,03 (2H, d, J = 4,4 Hz), 4,75 (2H, s), 4,92 (2H, s), 6,32 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,98-7,14 (4H, m), 7,21-7,40 (6H, m), 7,68-7,78 (4H, m), 8,38 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(5) A una solución de 2-[[6-benciloxi-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3,92 g, 7 mmol) en etanol (50 mL) se agregó monohidrato de hidrazina (1,0 mL, 21 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL) y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (2,4 mL, 10,5 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con

acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [(6-benciloxi-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (3,47 g, 93,5 %) como cristales.

Punto de fusión 180-181° C.

Análisis elemental para $C_{32}H_{35}N_2O_4F$

Calculado: C, 72,43; H, 6,65; N, 5,28.

Hallado: C, 72,30; H, 6,48; N, 5,32.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,15-2,28 (1H, m), 4,02 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,16 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,94 (2H, s), 6,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,89-7,35 (9H, m), 7,41-7,52 (1H, m), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(6) Una suspensión de [(6-benciloxi-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (3,18 g, 6 mmol) y paladio sobre carbono al 5 % (1,0 g) en

tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (20 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró el catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener [(4-(3-fluorofenil)-6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (2,54 g, 96,2 %) como cristales.

Punto de fusión 161-163° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{29}N_2O_4F$

Calculado: C, 68,16; H, 6,64; N, 6,36.

Hallado: C, 67,91; H, 6,89; N, 6,38.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9H, s), 2,14-2,24 (1H, m), 4,01 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,18 (2H, d, J = 4,5 Hz), 4,52 (1H, bs), 6,34 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,94-7,13 (4H, m), 7,38-7,46 (1H, m), 7,87 (1H, bs), 8,26 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(7) Una solución de [(4-(3-fluorofenil)-6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-

isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,44 g, 1 mmol), 2-yodoacetamida (0,37 g, 2 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (0,3 mL, 2 mmol) en N,N-dimetilacetamida (10 mL) se agitó a 70 C durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,21 g, 42,9 %) como cristales.

Punto de fusión 241-242° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{32}N_3O_5F$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 64,59; H, 6,52; N, 8,37.

Hallado: C, 64,61; H, 6,66; N, 8,07.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,19-2,34 (1H, m), 4,04 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,35 (2H, s), 4,86 (1H, bs), 6,15 (1H, bs), 6,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,59 (1H, bs), 6,99-7,25 (4H, m),

7,45-7,54 (1H, m), 8,42 (1H, d, J = 9,2 Hz).

(8) A una solución de [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,15 g, 0,3 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 mL), y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se cristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 2-[[3-(aminometil)-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida (0,12 g, 92,3 %) como cristales.

Punto de fusión 209-210° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,18 (1H, m), 3,84 (2H, bs), 3,94-4,08 (2H, m), 4,39 (2H, s), 6,29 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,18-7,41 (5H, m), 8,27 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,59 (3H, bs).

Ejemplo 158

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida

(1) A una solución de [(4-(3-fluorofenil)-6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (ejemplo 11 (6)) (1,76 g, 4 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se agregó hidruro de sodio (0,19 g, 4,8 mmol) (60 % en aceite) a 0° C y la mezcla se agitó a 0° C durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se agregó N-feniltrifluorometansulfonimida (1,71 g, 4,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [(4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-6-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (2,30 g,

100 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,14-2,28 (1H, m), 4,08 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,23 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,50 (1H, bs), 6,80 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,96-7,08 (2H, m), 7,18-7,59 (3H, m), 8,55 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Una solución mixta de [(4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-6-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (2,29 g, 4 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,11 g, 0,2 mmol), trietilamina (0,6 mL, 4,4 mmol) y acetato de paladio (45 mg, 0,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) y metanol (20 mL) se agitó con calentamiento a 100 C en una atmósfera de monóxido de carbono a 5 atm durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener metil 3-[[(ter-

butoxicarbonil)amino]metil]-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato (1,76 g, 91,2 %) como cristales.

Punto de fusión 206-208° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{31}N_2O_5F$

Calculado: C, 67,20; H, 6,48; N, 5,81.

Hallado: C, 66,96; H, 6,63; N, 5,59.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9H, s), 2,18-2,30 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,08 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,1 Hz), 4,54 (1H, bs), 6,99-7,08 (2H, m), 7,18-7,27 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 1,2, 8,4 Hz), 8,50 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(3) A una solución de 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo (1,45 g, 3 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL) se agregó hidróxido de sodio 1 N (6 mL). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se

764

vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener ácido 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (1,34 g, 95,7 %) como cristales.

Punto de fusión 206 207° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{29}N_2O_5F$

Calculado: C, 66,65; H, 6,24; N, 5,98.

Hallado: C, 66,39; H, 6,33; N, 5,63.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,48 (9H, s), 2,10-2,29 (1H, m), 4,05 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,17 (2H, d, J = 4,4 Hz), 5,49 (1H, bs), 7,05-7,27 (3H, m), 7,44-7,58 (2H, m), 7,86-7,90 (1H, m), 8,36 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(4) Una solución de ácido 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(3-fluorofenil)-2-

isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (1,17 g, 2,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,96 g, 5 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,76 g, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (0,81 g, 69,8 %) como cristales.

Punto de fusión 147-149° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{30}N_3O_4F$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 65,53; H, 6,56; N, 8,82.

Hallado: C, 65,91; H, 6,44; N, 8,87.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,44 (9H, s), 2,14-2,30 (1H, m), 4,07 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,73 (1H, bs), 5,77 (1H, bs),

766

6,11 (1H, bs), 6,98-7,25 (3H, m), 7,37 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,45-7,56 (1H, m), 7,72 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,42 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(5) A una solución de 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (0,28 g, 0,6 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 mL) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter dietílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida (0,22 g, 91,7 %) como cristales.

Punto de fusión 292-293° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{23}N_3O_2ClF$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 61,09; H, 5,86; N, 10,18.

Hallado: C, 60,79; H, 6,09; N, 10,04.

767

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,02-2,19 (1H, m), 3,87 (2H, bs), 4,00-4,20 (2H, m), 7,26-7,45 (4H, m), 7,58-7,69 (2H, m), 8,01 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,19 (1H, bs), 8,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,61 (3H, bs).

Ejemplo 159

Clorhidrato de (E)-3-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida

(1) A una solución de ácido 3-[[(terbutoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (6,31 g, 14 mmol) y N-metilmorfolina (1,8 mL, 16,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó cloroformato de etilo (1,6 mL, 16,8 mmol) a 0° C y la mezcla se agitó a 0° C durante 10 minutos. A la mezcla obtenida se agregaron tetrahidroborato de sodio (1,59 g, 42 mmol) y metanol (5 mL) y la mezcla se agitó a 0° C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con

salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener (6-hidroximetil-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (4,73 g, 77,4 %) como cristales.

Punto de fusión 169-170° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{32}N_2O_4$

Calculado: C, 71,53; H, 7,39; N, 6,42.

Hallado: C, 71,25; H, 7,49; N, 6,35.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,04 (1H, bs), 2,16-2,29 (1H, m), 4,06 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,18 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,64 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,66 (1H, bs), 6,89 (1H, s), 7,22-7,27 (2H, m), 7,49-7,54 (4H, m), 8,38 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(2) A una solución de (6-hidroximetil-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (4,58 g, 10,5 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó

dióxido de manganeso (13,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se filtró el dióxido de manganeso y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (6-formil-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (4,12 g, 90,4 %) como cristales.

Punto de fusión 183-184° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{30}N_2O_4$

Calculado: C, 71,87; H, 6,96; N, 6,45.

Hallado: C, 71,79; H, 6,84; N, 6,36.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,19-2,32 (1H, m), 4,10 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,51 (1H, bs), 7,26-7,30 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,51-7,59 (3H, m), 7,92 (1H, dd, J = 1,4, 8,2 Hz), 8,59 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,95 (1H, s).

(3) A una solución de dietilfosfonoacetato de etilo (1,0 mL, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL)

770

se agregó hidruro de sodio (0,20 g, 5 mmol) (60 % en aceite), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla obtenida se agregó una solución de (6-formil-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (2,17 g, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenato de etilo (2,03 g, 71,7 %) como una sustancia amorfa.

Punto de fusión 147-148° C.

Análisis elemental para $C_{30}H_{36}N_2O_5$

Calculado: C, 71,40; H, 7,19; N, 5,55.

Hallado: C, 71,37; H, 7,15; N, 5,43.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,31

771

(3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 (9H, s), 2,18-2,31 (1H, m), 4,08 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,13-4,28 (4H, m), 4,53 (1H, bs), 6,37 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,00 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,18-7,28 (2H, m), 7,44-7,67 (5H, m), 8,44 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(4) A una solución de (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenato de etilo (0,70 g, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se agregó hidróxido de sodio 1 N (3 mL). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener ácido (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propénico (0,56 g, 84,8 %) como cristales.

Punto de fusión 172-173° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{32}N_2O_5$

Calculado: C, 70,27; H, 7,16; N, 5,85.

Hallado: C, 70,08; H, 6,80; N, 5,65.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,48 (9H, s), 2,16-2,24 (1H, m), 4,06 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,15 (2H, d, J = 4,0 Hz), 5,62 (1H, bs), 6,27 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,82 (1H, s), 7,33-7,40 (3H, m), 7,48-7,58 (3H, m), 8,28 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(5) Una solución de ácido (E)-3-[3-[[(terbutoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propénico (0,33 g, 0,7 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,27 g, 1,4 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,21 g, 1,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida.

Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (0,31 g, 93,9 %) como cristales.

Punto de fusión 146-147° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{33}N_3O_4$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 70,05; H, 7,03; N, 8,75.

Hallado: C, 70,08; H, 7,09; N, 8,64.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9H, s), 2,16-2,24 (1H, m), 4,07 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,96 (1H, bs), 5,75 (1H, bs), 6,38 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,94 (1H, s), 7,26-7,30 (2H, m), 7,40-7,56 (5H, m), 8,29 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(6) Una solución de (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (0,24 g, 0.5 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 mL), y la solución obtenida se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de (E)-3-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (0,20 g, 95,2 %) como cristales.

Punto de fusión 223-225° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{26}N_3O_2Cl$ $1,5H_2O$

Calculado: C, 62,93; H, 6,66; N, 9,57.

Hallado: C, 63,15; H, 6,66; N, 9,34.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,06-2,16 (1H, m), 3,87 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,08 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,19 (1H, bs), 7,31 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,42-7,44 (2H, m), 7,54-7,63 (3H, m), 7,69 (1H, bs), 7,78 (1H, dd, J = 1,2, 8,8 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,62 (3H, bs).

Ejemplo 160

(E)-3-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-

dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida

(1) Se disolvió clorhidrato de (E)-3-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (ejemplo 159 (6)) (0,13 g, 0,3 mmol) en agua (10 mL) y se agregó una solución saturada acuosa de carbonato de potasio (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener (E)-3-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (0,06 g, 54,5 %) como cristales.

Punto de fusión 228-230° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,47 (2H, bs), 2,19-2,33 (1H, m), 3,69 (2H, s), 4,22 (2H, d, J = 7,0 Hz), 5,70 (2H, bs), 6,43 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,25-7,29 (2H, m), 7,47-7,55 (4H, m), 7,58 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 8,44 (1H, d,

776 780

J = 8,4 Hz).

La recristalización a partir de etanol - acetato de etilo dio como resultado cristales en una forma cristalina diferente.

Punto de fusión 275-276° C

Datos de difracción de cristales por rayos X en polvos

Ángulo de difracción: 2θ(°) Intervalo: valor d (angstrom)

8,66	10,2
13,6	6,50
17,5	5,07
21,4	4,15

Ejemplo 161

Clorhidrato de 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida

(1) A una suspensión de anhídrido 4-benciloxiftálico (2,54 g, 10 mmol) en etanol (30 mL)

777

se agregó una solución etanólica de etóxido de sodio al 20 % (3,74 g, 11 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (200 mL) y se agregaron 2-(isobutilamino)acetato de ter-butilo (2,25 g, 12 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,30 g, 12 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1,84 g, 12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (30 mL) y se agregó una solución (6,80 g, 20 mmol) de etóxido de sodio al 20 % en etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó

778

con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el componente eluido anteriormente se concentró para obtener 7-benciloxi-4-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de ter-butilo (0,40 g, 9,5 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,82 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,78-1,87 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 7,5 Hz), 5,25 (2H, s), 7,25-7,48 (6H, m), 7,96-7,98 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 8,7 Hz), 11,34 (1H, s).

El componente eluido después se concentró para obtener 6-benciloxi-4-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de ter-butilo (1,51 g, 35,7 %) como cristales.

Punto de fusión 133-134° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{29}NO_5$

Calculado: C, 70,90; H, 6,90; N, 3,31.

Hallado: C, 70,84; H, 6,85; N, 3,11.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,81 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,64 (9H, s), 1,73-1,84 (1H, m), 4,38 (2H, d, J = 7,4 Hz), 5,21 (2H, s), 7,29 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,35-7,51 (5H, m), 7,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,17 (1H, s).

(2) A una solución de 6-benciloxi-4-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de ter-butilo (6,35 g, 15 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se agregó hidruro de sodio (0,72 g, 18 mmol) (60 % en aceite) a 0° C y la mezcla se agitó a 0° C durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se agregó N-feniltrifluorometansulfonimida (6,43 g, 18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de ter-butilo (6,62 g, 81,2 %)

como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,64 (9H, s), 2,04-2,15 (1H, m), 4,03 (2H, d, J = 7,4 Hz), 5,18 (2H, s), 7,20-7,56 (7H, m), 8,34 (1H, d, J = 9,2 Hz).

(3) Una solución mixta de 6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de ter-butilo (6,52 g, 12 mmol), ácido fenilborónico (1,76 g, 14,4 mmol) y carbonato de sodio (3,18 g, 30 mmol) en tolueno (50 mL), etanol (10 mL) y agua (10 mL) se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla obtenida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,69 g, 0,6 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento en una atmósfera de argón durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de

781

gel de sílice para obtener 6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de ter-butilo (5,01 g, 86,4 %) como cristales.

Punto de fusión 138-139° C.

Análisis elemental para $C_{31}H_{33}NO_4$

Calculado: C, 76,99; H, 6,88; N, 2,90.

Hallado: C, 77,04; H, 6,80; N, 2,70.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,15 (9H, s), 2,17-2,27 (1H, m), 3,98 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,95 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,25-7,36 (6H, m), 7,40-7,45 (4H, m), 8,41 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(4) Una solución de 6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de ter-butilo (9,03 g, 25 mmol) en ácido trifluoroacético (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener ácido 6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-

dihidro-3-isoquinolincarboxílico (3,50 g, 82,0 %) como cristales.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,09-2,14 (1H, m), 3,83 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,96 (2H, s), 6,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,09-7,44 (11H, m), 8,29 (1H, d, J = 8,7 Hz).

(5) A una solución de ácido 6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (3,42 g, 8 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se agregaron cloruro de oxalilo (0,84 mL, 9,6 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL). La solución obtenida se agregó por goteo a una suspensión de tetrahidroborato de sodio (1,06 g, 28 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 mL) a 0° C. La mezcla obtenida se agitó a 0° C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El

extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener 6-benciloxi-3-hidroximetil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (2,92 g, 88,5 %) como cristales.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,16-2,40 (2H, m), 4,18 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,43 (2H, s), 4,89 (2H, s), 6,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,21-7,34 (7H, m), 7,44-7,52 (3H, m), 8,30 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(6) A una suspensión de 6-benciloxi-3-hidroximetil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (2,89 g, 7 mmol) en tolueno (30 mL) se agregó cloruro de tionilo (1,0 mL, 14 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró

a presión reducida para obtener 6-benciloxi-3-clorometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (2,61 g, 86,4 %) como cristales.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,12-2,31 (1H, m), 4,16 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,37 (2H, s), 4,93 (2H, s), 6,41 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 2,3, 9,0 Hz), 7,19-7,35 (7H, m), 7,45-7,54 (3H, m), 8,41 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(7) Una solución de 6-benciloxi-3-clorometil-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (2,59 g, 6 mmol) y ftalimida de potasio (1,67 g, 9 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener 2-[(6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-

isoquinolinil)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3,04 g, 93,5 %) como cristales.

Punto de fusión 113-114° C.

Análisis elemental para $C_{35}H_{30}N_2O_4$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 76,83; H, 5,62; N, 5,12.

Hallado: C, 76,68; H, 5,79; N, 4,93.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,14-2,28 (1H, m), 4,04 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,76 (2H, s), 4,91 (2H, s), 6,36 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,20-7,39 (10H, m), 7,66-7,76 (4H, m), 8,39 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(8) A una solución de 2-[(6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,98 g, 5,5 mmol) en etanol (30 mL) se agregó monohidrato de hidrazina (0,8 mL, 16,5 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (1,9 mL, 8,3 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener (6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (2,29 g, 81,2 %) como cristales.

Punto de fusión 141-142° C.

Análisis elemental para $C_{32}H_{35}N_2O_4$

Calculado: C, 74,97; H, 7,08; N, 5,46.

Hallado: C, 74,60; H, 7,13; N, 5,45.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,42 (9H, s), 2,16-2,30 (1H, m), 4,03 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,17 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,45 (1H, bs), 4,92 (2H, s), 6,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 2,4, 9,0

Hz), 7,17-7,37 (7H, m), 7,47-7,52 (3H, m), 8,38 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(9) Una suspensión de (6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (2,05 g, 4 mmol) y paladio sobre carbono al 5 % (0,6 g) en tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró el catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener (6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (1,56 g, 92,3 %) como cristales.
Punto de fusión 218-219° C.
Análisis elemental para $C_{25}H_{30}N_2O_4$
Calculado: C, 71,07; H, 7,16; N, 6,63.
Hallado: C, 70,85; H, 7,10; N, 6,62.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,42 (9H, s), 2,14-2,24 (1H, m), 4,02 (2H, d, J = 7,2 Hz),

4,18 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,47 (1H, bs), 6,33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,20-7,27 (2H, m), 7,43-7,46 (3H, m), 7,97 (1H, bs), 8,30 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(10) Una solución de (6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,63 g, 1,5 mmol), 2-yodoacetamida (0,43 g, 2,3 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (0,34 mL, 2,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a 80° C durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6-(2-amino-2-oxoetoxi)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]-metilcarbamato de ter-butilo (0,32 g, 44,4 %) como cristales.

Punto de fusión 226-227° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{33}N_3O_5$

Calculado: C, 67,62; H, 6,94; N, 8,76.

789

Hallado: C, 67,36; H, 6,73; N, 8,60.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,38 (9H, s), 2,07-2,21 (1H, m), 3,88 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,95 (2H, d, J = 4,0 Hz), 4,34 (2H, s), 6,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,34-7,52 (8H, m), 8,24 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(11) A una solución de [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,24 g, 0,5 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 mL) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol-éter dietílico para obtener clorhidrato de 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida (0,19 g, 95,0 %) como cristales.

Punto de fusión 185-186° C.

790

Análisis elemental para $C_{22}H_{26}N_3O_3Cl$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 62,23; H, 6,44; N, 9,75.

Hallado: C, 62,18; H, 6,40; N, 9,89.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,01-2,18 (1H, m), 3,37 (2H, bs), 3,85 (2H, bs), 4,05 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,36 (2H, s), 6,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,36-7,40 (2H, m), 7,52-7,58 (3H, m), 8,28 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,55 (3H, s).

Ejemplo 162

2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida

(1) A una solución de [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]-metilcarbamato de ter-butilo (0,38 g, 0,8 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 mL) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente

durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida (0,19 g, 63,3 %) como cristales.

Punto de fusión 161-163° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{25}N_3O_3$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 68,82; H, 6,69; N, 10,94.

Hallado: C, 69,02; H, 6,71; N, 10,80.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,29 (2H, bs), 2,18-3,66 (2H, s), 4,19 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,32 (2H, s), 5,81 (1H, bs), 6,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,51 (1H, bs), 7,03 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,24-

7,29 (2H, m), 7,44-7,56 (3H, m), 8,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,55 (3H, s).

Ejemplo 163

Clorhidrato de (E)-3-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida

(1) A una solución de ácido 4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (4,60 g, 10 mmol) y N-metilmorfolina (1,3 mL, 12 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se agregó cloroformato de etilo (1,2 mL, 12 mmol) a 0° C y la mezcla se agitó a 0° C durante 10 minutos. A la mezcla obtenida se agregaron tetrahidroborato de sodio (1,13 g, 30 mmol) y metanol (5 mL), y la mezcla se agitó a 0° C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales

precipitados se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener (4-butoxi-6-hidroximetil-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (2,89 g, 64,8 %) como cristales.

Punto de fusión 92-93° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{38}N_2O_5$

Calculado: C, 67,24; H, 8,58; N, 6,27.

Hallado: C, 67,09; H, 8,43; N, 6,25.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46-1,63 (11H, m), 1,77-1,92 (2H, m), 2,80 (1H, bs), 3,85 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,56 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,82 (2H, s), 5,15 (1H, bs), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) A una solución de (4-butoxi-2-ciclopropilmetil-6-formil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (2,27 g, 6,2 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se agregó dióxido de manganeso (8,1 g) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 12 horas. Se filtró el dióxido de manganeso y el agua madre se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (4-butoxi-6-formil-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (2,52 g, 91,6 %) como cristales.

Punto de fusión 149-150° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{38}N_2O_5$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 66,87; H, 8,19; N, 6,24.

Hallado: C, 67,09; H, 8,15; N, 6,05.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (9H, s), 1,06 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,52-1,71 (2H, m), 1,84-1,98 (2H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,18 (2H, bs), 4,61 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,72 (1H, bs), 7,96 (1H, dd, J = 1,7, 8,4 Hz), 7,53 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,55 (1H, d, J = 8,4 Hz), 10,19 (1H, s).

(3) A una solución de dietilfosfonoacetato de etilo (1,1 mL, 5,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se agregó hidruro de sodio (0,22 g, 5,5 mmol)

(60 % en aceite), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla obtenida se agregó una solución de (4-butoxi-6-formil-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (2,45 g, 5,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (E)-3-[4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenato de etilo (2,03 g, 71,7 %) como una sustancia amorfa.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (9H, s), 1,06 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,45 (9H, s), 1,51-1,66 (2H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 3,88 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,30 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,58 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,71 (1H, bs), 6,58 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 7,77 (1H, d, J =

796 800

1,6 Hz), 7,79 (1H, d, J = 16,2 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(4) A una solución de (E)-3-[4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenato de etilo (0,67 g, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se agregó hidróxido de sodio 1 N (3 mL). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener ácido (E)-3-[4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propénico (0,53 g, 84,1 %) como cristales.

Punto de fusión 138-139° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{38}N_2O_6$

Calculado: C, 66,64; H, 7,87; N, 5,76.

Hallado: C, 66,57; H, 7,84; N, 5,57.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (9H, s), 1,49-1,67 (2H, m), 1,83-1,94 (2H, m), 3,88 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,59 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,32 (1H, bs), 6,57 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,68 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 15,7 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,5 Hz).

(5) Una solución de ácido (E)-3-[4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propénico (0,34 g, 0,7 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,27 g, 1,4 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,21 g, 1,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener

(E)-3-[4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (0,29 g, 87,9 %) como cristales.

Punto de fusión 121-122° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{39}N_3O_5$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 65,56; H, 8,15; N, 8,50.

Hallado: C, 66,18; H, 8,06; N, 8,59.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,05 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (9H, s), 1,53-1,65 (2H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 3,88 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,18 (2H, bs), 4,58 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,92 (1H, bs), 5,74 (1H, bs), 5,91 (1H, bs), 6,60 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 7,73 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,75 (1H, d, J = 15,6 Hz), 8,31 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(6) A una solución de (E)-3-[4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (0,24 g, 0,5 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 mL) y la solución obtenida se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter dietílico para obtener clorhidrato de (E)-3-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (0,19 g, 90,5 %) como cristales.

Punto de fusión 187-188° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{32}N_3O_3Cl$ $0,75H_2O$

Calculado: C, 60,68; H, 7,75; N, 9,65.

Hallado: C, 60,53; H, 7,74; N, 9,73.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,52-1,63 (2H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 3,96 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,12 (2H, bs), 4,24 (2H, bs), 4,91 (1H, bs), 6,84 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,29 (1H, bs), 7,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,87 (1H, bs), 8,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,58 (3H, bs).

Ejemplo 164

Clorhidrato de 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida

(1) Una solución de anhídrido 4-benciloxiftálico (4,07 g, 16 mmol) y 2-(isobutilamino)acetato de etilo (2,86 g, 18 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 mL), y se agregaron carbonato de potasio (2,21 g, 16 mmol) y yoduro de etilo (1,5 mL, 19,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (50 mL), y a se agregó una solución (10,9 g, 32 mmol) de etóxido de sodio al 20 % en etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N (70 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el componente eluido anteriormente se concentró para obtener 7-benciloxi-4-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (4,21 g, 66,6 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,82 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,77-1,91 (1H, m), 4,42-4,52 (4H, m), 7,31-7,58 (6H, s), 7,97 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,45 (1H, s).

El componente eluido después se concentró para obtener 6-benciloxi-4-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (0,80 g, 12,7 %) como cristales.

Punto de fusión 92-93° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{25}NO_5$

Calculado: C, 69,86; H, 6,37; N, 3,54.

Hallado: C, 69,68; H, 6,20; N, 3,51.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,81 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,73-1,87 (1H, m), 4,39 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,48 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,21 (2H, s), 7,28-7,49 (6H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,23 (1H, s).

(2) A una solución de 6-benciloxi-4-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (5,93 g, 15 mmol), 4,4,4-trifluorobutanol (2,31 g, 18 mmol) y tributilfosfina (7,5 mL, 30 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (7,57 g, 30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (6,71 g, 88,5 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,90-2,37 (5H, m), 3,83-3,92 (4H, m), 4,43 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,22 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,33-7,46 (5H, m), 8,37 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(3) A una solución de 6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (6,57 g, 13 mmol) en etanol (50 mL) se agregó una solución acuosa (20 mL) de hidróxido de sodio (2,08 g, 52 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener ácido 6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (4,89 g, 78,7 %) como

cristales.

Punto de fusión 130-131° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,85 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,92-2,39 (5H, m), 3,89-3,93 (4H, m), 5,16 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,32-7,41 (5H, m), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(4) Se disolvió ácido 6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (4,77 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL), y se agregaron cloruro de oxalilo (1,1 mL, 12 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL). La solución obtenida se agregó por goteo a una suspensión de tetrahidroborato de sodio (1,32 g, 35 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) a 0° C. La mezcla obtenida se agitó a 0° C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El

extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener 6-benciloxi-3-hidroximetil-2-isobutil-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1(2H)-isoquinolinona (4,02 g, 84,6 %) como cristales.
Punto de fusión 112-113° C.
Análisis elemental para $C_{25}H_{28}NO_4F_3$
Calculado: C, 65,67; H, 5,94; N, 2,95.
Hallado: C, 65,77; H, 6,21; N, 3,03.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,97-2,43 (5H, m), 2,56 (1H, bs), 3,83 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,03 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,76 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,20 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,30-7,45 (5H, m), 8,27 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(5) A una solución de 6-benciloxi-3-hidroximetil-2-isobutil-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1(2H)-isoquinolinona (3,80 g, 8 mmol) en tolueno (30 mL) se agregó cloruro de tionilo (1,2 mL, 16 mmol). La mezcla

obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 6-benciloxi-3-clorometil-2-isobutil-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1(2H)-isoquinolinona (3,42 g, 88,8 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,00-2,46 (5H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,04 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,76 (2H, s), 5,23 (2H, s), 7,02 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,12-7,46 (6H, m), 8,38 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(6) Una solución de 6-benciloxi-3-clorometil-2-isobutil-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1(2H)-isoquinolinona (3,37 g, 7 mmol) y ftalimida de potasio (1,94 g, 10,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua,

y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener 2-[[6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3,91 g, 94,4 %) como cristales.

Punto de fusión 131-132° C.

Análisis elemental para $C_{33}H_{31}N_2O_5F_3$

Calculado: C, 66,88; H, 5,27; N, 4,73.

Hallado: C, 67,25; H, 5,21; N, 4,84.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,95-2,40 (5H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,05 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,97 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,28-7,45 (5H, m), 7,68-7,87 (4H, m), 8,35 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(7) A una solución de 2-[[6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3,85 g, 6,5 mmol) en etanol (30 mL) se agregó monohidrato de

hidrazina (0,95 mL, 19,5 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL) y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (2,2 mL, 9,8 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener [6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,36 g, 87,8 %) como cristales.

Punto de fusión 117-118° C.

Análisis elemental para $C_{32}H_{37}N_2O_5F_3$

Calculado: C, 64,04; H, 6,63; N, 4,98.

Hallado: C, 64,33; H, 6,75; N, 5,00.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,46 (9H, s), 1,98-2,44 (5H, m), 3,78 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,93 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,46 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,72 (1H, bs), 5,22 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,31-7,46 (5H, m), 8,34 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(8) Una suspensión de [6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (3,09 g, 5,5 mmol) y paladio sobre carbono al 5 % (1,0 g) en tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (20 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró el catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (2,48 g, 95,4 %) como cristales.

Punto de fusión 173-174° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{31}N_2O_5F_3$

Calculado: C, 58,47; H, 6,61; N, 5,93.

Hallado: C, 58,61; H, 6,66; N, 5,84.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,47 (9H, s), 2,03-2,45 (5H, m), 3,88 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,98 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,49 (2H, d, J = 4,6 Hz), 4,77 (1H, bs), 7,08-7,14 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,86 (1H, bs).

(9) Una solución de [6-hidroxi-2-isobutil-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,47 g, 1 mmol), yodoacetamida (0,27 g, 1,5 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (0,22 mL, 1,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a 70 C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

B11

para obtener [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-2-isobutil-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,25 g, 48,1 %) como cristales.

Punto de fusión 184-186° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{34}N_3O_6F_3$

Calculado: C, 56,70; H, 6,47; N, 7,94.

Hallado: C, 56,43; H, 6,55; N, 7,87.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,47 (9H, s), 2,05-2,23 (2H, m), 2,32-2,52 (2H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,96 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,49 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,62 (2H, s), 4,74 (1H, bs), 5,81 (1H, bs), 6,54 (1H, bs), 7,00 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(10) A una solución de [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-2-isobutil-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,18 g, 0,35 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de

etilo (5 mL) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida (0,15 g, 93,8 %) como cristales.

Punto de fusión 147-148° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{27}N_3O_4ClF_3$ H_2O

Calculado: C, 49,64; H, 6,04; N, 8,68.

Hallado: C, 49,73; H, 5,97; N, 8,60.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,88 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,96-2,13 (3H, m), 2,56-2,71 (2H, m), 3,93-4,02 (4H, m), 4,15 (2H, d, J = 4,2 Hz), 4,67 (2H, s), 7,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,49 (1H, bs), 7,76 (1H, bs), 8,20 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,73 (3H, s).

Ejemplo 165

Clorhidrato de 2-[[3-(aminometil)-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida

(1) Una solución mixta de 6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (7,70 g, 15 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (2,52 g, 18 mmol) y carbonato de sodio (3,97 g, 37,5 mmol) en tolueno (50 mL), metanol (10 mL) y agua (10 mL) se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,87 g, 0,9 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento en una atmósfera de argón durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6-benciloxi-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-

1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (5,16 g, 74,9 %) como cristales.

Punto de fusión 118-119° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{26}NO_4F$

Calculado: C, 73,19; H, 5,70; N, 3,05.

Hallado: C, 72,92; H, 5,79; N, 2,97.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,02-2,21 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,93 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,99 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,07-7,40 (10H, m), 8,43 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) A una solución de 6-benciloxi-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (5,05 g, 11 mmol) en metanol (30 mL) se agregó una solución acuosa (10 mL) de monohidrato de hidróxido de litio (1,38 g, 33 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato

815

de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener ácido 6-benciloxi-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (3,94 g, 80,5 %) como cristales.

Punto de fusión 236-237° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{24}NO_4F$

Calculado: C, 72,80; H, 5,43; N, 3,14.

Hallado: C, 72,41; H, 5,28; N, 3,02.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,86 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,10-2,24 (1H, m), 3,89 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,99 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,04-7,16 (3H, m), 7,24-7,37 (7H, m), 8,25 (1H, d, J = 9,2 Hz).

(3) A una solución de ácido 6-benciloxi-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (3,79 g, 8,5 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se agregaron cloruro de oxalilo (0,9 mL, 10,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL). La solución obtenida se agregó por goteo a una suspensión de tetrahidroborato de sodio (1,13 g, 30 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) a 0° C. La mezcla obtenida se agitó a 0° C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6-benciloxi-4-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (3,31 g, 90,2 %) como cristales.

Punto de fusión 143-144° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{26}NO_3F$

Calculado: C, 75,15; H, 6,07; N, 3,25.

Hallado: C, 75,04; H, 6,28; N, 3,22.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,11-2,25 (1H, m), 2,70 (1H, bs), 4,16 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,41 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,89 (2H, s), 6,28 (1H, d, J

817

= 2,4 Hz), 6,93-6,98 (1H, m), 7,13-7,34 (9H, m), 8,20-8,26 (1H, m).

(4) A una suspensión de 6-benciloxi-4-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (3,24 g, 7,5 mmol) en tolueno (50 mL) se agregó cloruro de tionilo (1,1 mL, 15 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 6-benciloxi-3-clorometil-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (3,18 g, 94,4 %) como cristales.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,13-2,31 (1H, m), 4,14 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,35 (2H, s), 4,95 (2H, s), 6,35 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,11-7,38 (10H, m), 8,41 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(5) Una solución de 6-benciloxi-3-clorometil-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (3,15 g, 7 mmol) y ftalimida de potasio (1,94 g, 10,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener 2-[[6-benciloxi-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3,42 g, 87,2 %) como cristales.

Punto de fusión 198-199° C.

Análisis elemental para $C_{35}H_{29}N_2O_4F$

Calculado: C, 74,98; H, 5,21; N, 5,00.

Hallado: C, 74,83; H, 5,01; N, 4,82.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,13-2,27 (1H, m), 4,02 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,94 (2H, s), 6,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,02-7,14 (3H, m), 7,20-7,38

819

(7H, m), 7,66-7,78 (4H, m), 8,39 (1H, d, J = 9,2 Hz).

(6) A una solución de 2-[[6-benciloxi-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3,36 g, 6 mmol) en etanol (30 mL) se agregó monohidrato de hidrazina (0,9 mL, 18 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (2,1 mL, 9 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener [6-benciloxi-4-(4-

fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (3,16 g, 99,4 %) como cristales.

Punto de fusión 184-185° C.

Análisis elemental para $C_{32}H_{35}N_2O_4F$

Calculado: C, 72,43; H, 6,65; N, 5,28.

Hallado: C, 72,07; H, 6,52; N, 5,18.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9H, s), 2,14-2,27 (1H, m), 4,02 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,15 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,52 (1H, bs), 4,94 (2H, s), 6,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,06-7,11 (1H, m), 7,16-7,36 (9H, m), 8,34-8,38 (1H, m).

(7) Una suspensión de [6-benciloxi-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (2,65 g, 5 mmol) y paladio sobre carbono al 5 % (0,8 g) en etanol (20 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró el catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos

se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener [4-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (3,11 g, 94,2 %) como cristales.

Punto de fusión 229-230° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{29}N_2O_4F$

Calculado: C, 68,16; H, 6,64; N, 6,36.

Hallado: C, 67,98; H, 6,88; N, 6,20.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9H, s), 2,11-2,24 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 7,4 Hz), 4,16 (2H, d, J = 3,6 Hz), 4,49 (1H, bs), 6,33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,06-7,18 (4H, m), 7,90 (1H, bs), 8,26 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(8) Una solución de [4-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,44 g, 1 mmol), 2-yodoacetamida (0,37 g, 2 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (0,30 mL, 2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a 80° C durante

10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,24 g, 49,0 %) como cristales.

Punto de fusión 218-219° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{32}N_3O_5F$

Calculado: C, 65,18; H, 6,48; N, 8,45.

Hallado: C, 64,84; H, 6,75; N, 8,25.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9H, s), 2,13-2,30 (1H, m), 4,04 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,17 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,35 (2H, s), 4,54 (1H, bs), 5,75 (1H, bs), 6,28 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,49 (1H, bs), 7,04 (1H, dd, J = 2,5, 9,0 Hz), 7,21-7,24 (4H, m), 8,42 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(9) A una solución de [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-

(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,20 g, 0,4 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 mL) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 2-[[3-(aminometil)-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida (0,16 g, 94,1 %) como cristales.

Punto de fusión 189-190° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{25}N_3O_3FCl$

Calculado: C, 65,18; H, 6,48; N, 8,45.

Hallado: C, 64,84; H, 6,75; N, 8,25.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,18 (1H, m), 3,84 (2H, bs), 4,04 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,38 (2H, s), 6,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 2,0, 9,0 Hz), 7,34 (1H, bs), 7,38-7,43 (4H, m), 7,56 (1H, bs), 8,27 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,53 (3H, bs).

Ejemplo 166

3-(aminometil)-2-isobutil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-3-il)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una mezcla de 3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo (0,24 g, 0,53 mmol), monohidrato de hidrazina (0,65 mL, 13,3 mmol) y metanol (6 mL) se agitó en un tubo sellado a 75° C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se agregó metanol - agua (1: 1, 4 mL) para permitir que precipitara la sustancia sólida. Esta sustancia sólida se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener [6-(hidrazinocarbonil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter- butilo (0,23 g, 94 %) como una sustancia sólida incolora.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,43

(9H, s), 2,15-2,35 (1H, m), 4,08 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,70 (1H, br), 7,20-7,30 (3H, m), 7,45-7,55 (3H, m), 7,69 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) Una mezcla de [6-(hidrazinocarbonil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,23 g, 0,50 mmol), ortoacetato de trietilo (2,0 mL, 10,9 mmol) y n-butanol (10 mL) se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se agregó 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (0,075 mL, 0,50 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento durante una hora. A esta mezcla de reacción se agregó ácido acético (0,040 mL, 0,70 mmol) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se separó en agua (10 mL) y acetato de etilo (30 mL), y la capa orgánica se lavó con agua (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (9 g) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 2: 1 (v/v)) para obtener

[2-isobutil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-3-il)-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,22 g, 91 %) como un polvo incoloro.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 7,2 Hz), 1,43 (9H, s), 2,15-2,35 (1H, m), 2,57 (3H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,57 (1H, br), 7,20-7,35 (2H, m), 7,50-7,65 (4H, m), 8,05 (1H, dm, J = 8,4 Hz), 8,58 (1H, dd, J = 2,8, 8,4 Hz).

(3) A [2-isobutil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-3-il)-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,20 g, 0,41 mmol) se agregó una solución (4 mL) de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se agregó éter diisopropílico (5 mL). El polvo precipitado se recogió por filtración. A este polvo se agregó carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (30 mL) y la mezcla se extrajo dos veces con una solución (25 mL) de acetato de etilo -

827

tetrahidrofurano (1: 1). Las capas orgánicas se combinaron y la mezcla se lavó con salmuera saturada (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (15 g) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 20: 1 (v/v)) y se recristalizó a partir de n-hexano - acetato de etilo (5: 1) para obtener el compuesto que figura en el título (0,11 g, 72 %) como cristales de color amarillo pálido.

Análisis elemental para $C_{23}H_{24}N_4O_2$,

Calculado: C, 71,11; H, 6,23; N, 14,42.

Hallado: C, 71,09; H, 6,28; N, 14,37.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,15-2,40 (1H, m), 2,57 (3H, s), 3,69 (2H, bs), 4,24 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,25-7,35 (2H, m), 7,45-7,60 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,59 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Punto de fusión 179-181°C

Ejemplo 167

Clorhidrato de 6-acetil-3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) A una mezcla de ácido 3-{[(terbutoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (0,81 g, 1,8 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,211 g, 2,16 mmol), monohidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol (0,365 g, 2,7 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,517 g, 2,7 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agregó trietilamina (0,301 mL, 2,16 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido cítrico 0,1 M (100 mL) y se extrajo 3 veces con acetato de etilo (50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con una solución acuosa de ácido cítrico 0,1 M (50 mL), dos veces con hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso (50 mL) y una vez con salmuera saturada (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro (15 g), y se

concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 3: 4 (v/v)) para obtener (2-isobutil-6-{[metoxi(metil)amino]carbonil}-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,83 g, 94 %) como una sustancia sólida incolora.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9H, s), 2,15-2,35 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,42 (3H, s), 4,09 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,43 (1H, br), 7,20-7,30 (3H, m), 7,45-7,55 (3H, m), 7,69 (1H, dd, J = 1,6, 8,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(2) Se disolvió (2-isobutil-6-{[metoxi(metil)amino]carbonil}-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,175 g, 0,355 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y se agregó por goteo una solución (0,15 mL, 0,43 mmol) de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico con enfriamiento con hielo. Esta mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante una hora y se enfrió rápidamente con solución saturada acuosa de cloruro de amonio (5 mL). Se extrajo todo con acetato de etilo (10 mL), y la capa orgánica se lavó una vez con una solución acuosa de ácido cítrico 0,1 M (10 mL), carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (10 mL) y salmuera saturada (10 mL) cada vez, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (12 g) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 5: 2 (v/v)) para obtener (6-acetil-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,132 g, 83 %) como un polvo incoloro.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 7,2 Hz), 1,43 (9H, s), 2,15-2,35 (1H, m), 2,27 (3H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,23 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,49 (1H, br), 7,20-7,30 (2H, m), 7,45-7,65 (4H, m), 7,96 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(3) Se disolvió (6-acetil-2-isobutil-1-oxo-4-

fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,10 g, 0,22 mmol) en acetato de etilo (4 mL) y se agregó una solución (1 mL) de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se precipitó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico (1: 10) para obtener el compuesto que figura en el título (0,084 g, 98 %) como un polvo de color amarillo pálido.

Análisis elemental para $C_{22}H_{24}N_2O_2$ HCl H_2O,

Calculado: C, 65,58; H, 6,75; N, 6,95.

Hallado: C, 66,25; H, 6,73; N, 6,83.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ: 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,10-2,30 (1H, m), 2,50 (3H, s), 4,05-4,20 (4H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55-7,70 (4H, m), 8,15 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Punto de fusión 179°C (descomposición)

Ejemplo 168

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-6-(1,3-oxazol-5-il)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Se disolvió (6-formil-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,20 g, 0,45 mmol) en metanol (10 mL) y se agregaron p-toluensulfonilmetilisocianida (0,088 g, 0,45 mmol) y carbonato de potasio (0,125 g, 0,90 mmol). Esta mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 30 minutos y la mezcla de reacción se separó en carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (50 mL) y acetato de etilo - tetrahidrofurano (1: 1 (v/v), 50 mL). La capa orgánica se lavó una vez con carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (50 mL) y salmuera saturada (50 mL) por vez, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (12 g) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 2: 1 (v/v)) para obtener [2-isobutil-6-(1,3-oxazol-5-il)-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,16 g, 75 %) como una sustancia sólida incolora.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9H, s), 2,15-2,40 (1H, m), 4,09 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,51 (1H, br), 7,20 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,20-7,35 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,45-7,60 (3H, m), 7,70 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 7,86 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Se disolvió [2-isobutil-6-(1,3-oxazol-5-il)-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,14 g, 0,30 mmol) en metanol (4 mL) y se agregó una solución (10 mL) de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y los cristales precipitados se recolectaron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (0,084 g, 69 %) como un polvo incoloro.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,10-2,20 (1H, m), 3,80-4,10 (4H, m), 7,16 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,40-7,50 (2H, m), 7,55-7,65 (3H, m), 7,95-

8,00 (1H, m), 8,30 (3H, br), 8,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,43 (1H, s).

Punto de fusión 217°C (descomposición)

Ejemplo 169

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-6-(2H-tetrazol-5-il)-1(2H)-isoquinolinona

(1) A una solución (30 mL) de (6-ciano-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,86 g, 2,0 mmol) en tolueno se agregaron azida sódica (0,16 g, 2,5 mmol) y clorhidrato de trietilamina (0,28 g, 2,5 mmol), y la mezcla se agitó a 90° C durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL), se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 mL). Los extractos se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (15 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro (12 g) y se concentraron a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de tetrahidrofurano - éter

B35

diisopropílico (1: 5) para obtener [2-isobutil-1-oxo-4-fenil-6-(2H-tetrazol-5-il)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,36 g, 37 %) como cristales incoloros.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,45 (9H, s), 2,15-2,35 (1H, m), 4,15 (2H, bd, J = 7,4 Hz), 4,22 (2H, bd, J = 5,0 Hz), 7,25-7,50 (6H, m), 7,73 (1H, bs), 8,05 (1H, dm, J = 8,4 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Se disolvió [2-isobutil-1-oxo-4-fenil-6-(2H-tetrazol-5-il)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,15 g, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) y se agregó una solución (4 mL) de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, y los cristales precipitados se recolectaron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (0,13 g, 97 %) como cristales incoloros.

Análisis elemental para $C_{21}H_{22}N_6O$ HCl 0,5H_2O

836 840

Calculado: C, 57,60; H, 5,98; N, 19,19.

Hallado: C, 57,41; H, 5,96; N, 18,73.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,10-2,20 (1H, m), 3,90 (2H, bs), 4,10 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,40-7,50 (2H, m), 7,55-7,65 (3H, m), 7,69 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 1,5, 8,1 Hz), 8,52 (3H, br), 8,54 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Punto de fusión 218-220° C

Ejemplo 170

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-6-(metilsulfanil)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una mezcla de 3-(aminometil)-6-bromo-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,19 g, 0,50 mmol), tiometóxido de sodio (0,043 g, 0,60 mmol) y dimetilsulfuro (2 mL) se agitó a 70° C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó otro tiometóxido de sodio (0,043 g, 0,60 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 70° C durante 2 horas. La mezcla de reacción

837

se separó en agua (100 mL) y acetato de etilo (25 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 mL). Los extractos se combinaron y se lavaron una vez con carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (25 mL) y salmuera saturada (25 mL) por vez, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro (12 g) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1: 5 (v/v)) para obtener 3-(aminometil)-2-isobutil-6-(metilsulfanil)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,16 g, 88 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,15-2,35 (1H, m), 2,32 (3H, s), 3,66 (2H, bs), 4,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,69 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,20-7,30 (3H, m), 7,45-7,55 (3H, m), 8,36 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Se disolvió 3-(aminometil)-2-isobutil-6-(metilsulfanil)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,13 g, 0,37 mmol) en acetato de etilo (3 mL) y se agregó una solución (1 mL) de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato

de etilo. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico (1: 2) para obtener el compuesto que figura en el título (0,14 g, 95 %) como cristales incoloros.

Análisis elemental para $C_{21}H_{24}N_2OS$ HCl,

Calculado: C, 64,85; H, 6,48; N, 7,20.

Hallado: C, 64,79; H, 6,55; N, 6,99.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,95-2,20 (1H, m), 2,34 (3H, s), 3,86 (2H, bs), 4,00-4,15 (2H, m), 6,59 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,35-7,65 (6H, m), 8,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,46 (1H, bs), 8,58 (2H, bs).

Punto de fusión 252-255°C

Ejemplo 171

2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]sulfanil}acetamida

Una solución (2 mL) de 2-mercaptoacetamida (0,27 g, 3,0 mmol) en N,N-dimetilformamida se enfrió con hielo en una atmósfera de nitrógeno y se agregó hidruro de sodio (0,12 g, 3,0 mmol) (60 % en aceite). La mezcla resultante se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. A la suspensión obtenida se agregó 3-(aminometil)-6-bromo-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (1,06 g, 2,74 mmol), y la mezcla se agitó a 80° C durante 24 horas. La mezcla de reacción se separó en agua (100 mL) y acetato de etilo (50 mL), y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 mL). Los extractos se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro (12 g) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 1:0-10: 1 (v/v)) y se recristalizó a partir de n-hexano - acetato de etilo (1: 1) para obtener el compuesto que figura en el título (0,54 g, 50 %) como un polvo incoloro.

Análisis elemental para $C_{22}H_{25}N_3O_2S$,

Calculado: C, 66,81; H, 6,37; N, 10,62.

Hallado: C, 66,40; H, 6,41; N, 10,26.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,20-2,30 (1H, m), 3,52 (2H, s), 3,66 (2H, bs), 4,19 (2H, d, J = 7,4 Hz), 5,39 (1H, bs), 6,41 (1H, bs), 6,79 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,20-7,35 (3H, m), 7,45-7,55 (3H, m), 8,36 (1H, d, J = 8,6 Hz).

Punto de fusión 218-220°C

Ejemplo 172

3-(aminometil)-2-isobutil-6-(metilsulfinil)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

A una mezcla de 3-(aminometil)-2-isobutil-6-(metilsulfanil)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,18 g, 0,52 mmol), ácido sulfúrico concentrado (0,0168 mL, 0,31 mmol), metanol (2 mL) y agua (5 mL) se agregó Oxone® (0,19 g, 0,31 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (50 mL) y se extrajo 3 veces con

acetato de etilo (25 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro (9 g) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 10: 1 (v/v)). El aceite resultante se solidificó a partir de éter diisopropílico (1 mL) para obtener el compuesto que figura en el título (0,081 g, 42 %) como un polvo de color amarillo pálido.

Análisis elemental para $C_{21}H_{24}N_2O_2S$ $2H_2O$,

Calculado: C, 62,35; H, 6,98; N, 6,93.

Hallado: C, 62,27; H, 6,58; N, 6,36.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,20-2,35 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,69 (2H, bs), 4,24 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,20-7,35 (3H, m), 7,45-7,55 (3H, m), 7,64 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 8,63 (1H, d, J = 8,6 Hz).

Punto de fusión 167°C (descomposición)

Ejemplo 173

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-6-(metilsulfonil)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una mezcla de (6-bromo-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,24 g, 0,5 mmol), tiometóxido de sodio (0,080 g, 1,1 mmol) y N,N-dimetilformamida (4 mL) se agitó a 85° C durante una hora, y la mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (25 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (15 mL) y salmuera saturada (15 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro (12 g) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4: 1 (v/v)) para obtener [2-isobutil-6-(metilsulfanil)-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,17 g, 73 %) como un polvo incoloro.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43

(9H, s), 2,15-2,35 (1H, m), 2,32 (3H, s), 4,06 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,19 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,46 (1H, br), 6,68 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,20-7,35 (3H, m), 7,40-7,60 (3H, m), 8,34 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) A una solución (5 mL) de [2-isobutil-6-(metilsulfanil)-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,17 g, 0,37 mmol) en diclorometano se agregó ácido m-cloroperbenzoico (0,13 g, 0,77 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se lavó una vez con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5 % (15 mL) y dos veces con carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (15 mL), y se separó, usando un tubo de PTFE. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 2: 1 (v/v)) para obtener [2-isobutil-6-(metilsulfonil)-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,16 g, 93 %) como un aceite incoloro.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,15-2,35 (1H, m), 2,99 (3H, s), 4,12 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,24 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,42 (1H, br), 7,30-7,35 (2H, m), 7,50-7,60 (4H, m), 7,94 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,66 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(3) Una mezcla de [2-isobutil-6-(metilsulfonil)-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,16 g, 0,33 mmol) y una solución (5 mL) de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo se agitó durante una hora y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se precipitó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico (1: 10) para obtener el compuesto que figura en el título (0,12 g, 87 %) como un polvo incoloro.

Análisis elemental para $C_{21}H_{24}N_2O_3S$ HCl H_2O 0,25IPE,

Calculado: C, 58,18; H, 6,62; N, 6,03.

Hallado: C, 58,15; H, 6,87; N, 5,89.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz),

2,05-2,20 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,90 (2H, bs), 4,11 (2H, bd, J = 6,6 Hz), 7,40-7,50 (3H, m), 7,55-7,70 (3H, m), 8,09 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,60 (1H, br).

Punto de fusión 209°C (descomposición)

Ejemplo 174

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-6-(metansulfonilamino)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el método similar al del ejemplo 88 a partir de 6-amino-3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 111 (1)).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,08 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,85 (2H, s), 4,03 (2H, d, J = 6,2Hz), 6,75 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,36-7,44 (3H, m), 7,54-7,58 (3H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,46 (3H, bs), 10,29 (1H, bs).

Ejemplo 175

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-6-(metoxicarbonilamino)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el método similar al del ejemplo 88 a partir de 6-amino-3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 111 (1)).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,08 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,85 (2H, s), 4,02 (2H, d, J = 6,6Hz), 7,22 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,34-7,38 (2H, m), 7,54-7,63 (5H, m), 8,23 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,40 (3H, bs), 10,04 (1H, s).

Ejemplo 176

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-6-(dimetansulfonilamino)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

847

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el método similar al del ejemplo 88 a partir de 6-amino-3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 111 (1)).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,44 (2H, s), 3,90 (2H, s), 4,08 (2H, d, J = 7,4Hz), 6,86 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,41-7,45 (2H, m), 7,57-7,60 (3H, m), 7,73 (1H, dd, J = 8,4, 1,8Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,44 (3H, bs).

Ejemplo 177

Clorhidrato de N-{3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}-N'-metilurea

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el método similar al del ejemplo 80 a partir de ácido 3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxílico (sintetizado de

acuerdo con el método similar al del ejemplo 108 (1)).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,07 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,81 (2H, s), 4,00 (2H, d, J = 7,0Hz), 6,17 (1H, bs), 6,98 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,34-7,38 (2H, m), 7,54-7,67 (4H, m), 8,17 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,39 (3H, bs), 9, 13 (1H, s).

Ejemplo 178

Clorhidrato de N-{3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}-N',N'-dimetilurea

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el método similar al del ejemplo 80 a partir de ácido 3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 108 (1)).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,07 (1H, m), 2,86 (6H, s), 3,81 (2H, s), 4,02 (2H, d, J = 7,0Hz), 7,13 (1H, s), 7,34-7,38 (2H, m), 7,54-7,57 (3H,

m), 7,69 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,41 (3H, bs), 8,68 (1H, s).

Ejemplo 179

Clorhidrato de N-{3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}urea

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el método similar al del ejemplo 80 a partir de ácido 3-(ter-butoxicarbonilaminometil)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 108 (1)).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,07 (1H, m), 3,82 (2H, d, J = 4,0Hz), 4,02 (2H, d, J = 7,2Hz), 5,96 (1H, bs), 6,70 (1H, bs), 6,51 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,35-7,39 (2H, m), 7,51-7,59 (3H, m), 7,79 (1H, dd, J = 8,8, 1,8Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,44 (3H, bs), 9, 10 (1H, s).

Ejemplo 180

850

Clorhidrato de (E)-3-[3-(aminometil)-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida

(1) A una solución de [4-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (2,00 g, 3,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se agregó hidruro de sodio (0,19 g, 4,8 mmol) (60 % en aceite) a 0° C, y la mezcla se agitó a 0° C durante 10 minutos. A la mezcla obtenida se agregó N-feniltrifluorometansulfonimida (1,71 g, 4,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [(4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-6-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (2,02 g,

851

88,2 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,14-2,28 (1H, m), 4,07 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,47 (1H, bs), 6,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,22-7,44 (5H, m), 8,55 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) Una suspensión de [(4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-6-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (2,00 g, 3,5 mmol), acrilato de butilo (0,76 ml, 5,3 mmol), carbonato de hidrógeno sódico (0,45 g, 5,5 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (0,11 g, 0,4 mmol) y acetato de paladio (90 mg, 0,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se agitó con calentamiento a 100° C en una atmósfera de argón durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

852

para obtener (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)-amino]metil]-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenato de butilo como una sustancia amorfa.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,34-1,47 (11H, m), 1,62-1,72 (2H, m), 2,18-2,28 (1H, m), 4,06 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,13-4,21 (4H, m), 4,50 (1H, bs), 6,39 (1H, d, J = 16,5 Hz), 6,98 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,19-7,27 (4H, m), 7,55 (1H, d, J = 16,5 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 1,6, 8,7 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,7 Hz).

(3) A una solución de (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenato de butilo (0,56 g, 1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se agregó hidróxido de sodio 1 N (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de

etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener ácido (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propénico (0,36 g, 72,0 %) como cristales.

Punto de fusión 201-202° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{31}N_2O_5F$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 67,39; H, 6,36; N, 5,61.

Hallado: C, 67,69; H, 6,27; N, 5,49.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,49 (9H, s), 2,11-2,24 (1H, m), 4,04 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,13 (2H, d, J = 3,0 Hz), 5,74 (1H, bs), 6,28 (1H, d, J = 16,4 Hz), 6,77 (1H, s), 7,21-7,34 (5H, m), 7,43 (1H, d, J = 16,4 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(4) Una solución de ácido (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-

propénico (0,20 g, 0,4 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,15 g, 0,8 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (0,13 g, 65,0 %) como cristales.
Punto de fusión 161-163° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9H, s), 2,16-2,24 (1H, m), 4,07 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,96 (1H, bs), 5,75 (1H, bs), 6,38 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,94 (1H, s), 7,26-7,30 (2H, m), 7,40-7,56 (5H, m), 8,29 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(5) Se disolvió (E)-3-[3-[[(ter-

butoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (0,10 g, 0,2 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener clorhidrato de (E)-3-[3-(aminometil)-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (0,08 g, 88,8 %) como cristales.

Punto de fusión 255-258° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{25}N_3O_2ClF$ $0,75H_2O$

Calculado: C, 62,30; H, 6,02; N, 9,48.

Hallado: C, 61,90; H, 6,38; N, 9,31.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,19 (1H, m), 3,86 (2H, d, J = 4,0 Hz), 4,08 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,57 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,00 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,18 (1H, bs), 7,32-7,51 (5H, m), 7,67 (1H, bs), 7,78 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,61 (3H, bs).

Ejemplo 181

Clorhidrato de 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida

(1) Una mezcla de 6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (9,24 g, 18 mmol), ácido 4-metilfenilborónico (2,94 g, 21,6 mmol) y carbonato de sodio (2,86 g, 27 mmol) en tolueno (50 ml) - metanol (10 ml)- agua (10 ml) se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,04 g, 1 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento en una atmósfera de argón durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6-benciloxi-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (6,91 g, 84,4 %) como cristales.

Punto de fusión 142,5-143° C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{29}NO_4$

Calculado: C, 76,46; H, 6,42; N, 3,07.

Hallado: C, 76,35; H, 6,40; N, 2,86.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,04-2,20 (1H, m), 2,43 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,93 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,97 (2H, s), 6,65 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,11-7,37 (10H, m), 8,42 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) A una suspensión de 6-benciloxi-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (6,83 g, 15 mmol) en metanol (50 ml) se agregó una solución acuosa (20 ml) de monohidrato de hidróxido de litio (1,89 g, 45 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico

1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener ácido 6-benciloxi-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (5,78 g, 87,3 %) como cristales.

Punto de fusión 153-154° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,85 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,03-2,21 (1H, m), 2,42 (3H, s), 3,86 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,13 (1H, bs), 4,96 (2H, s), 6,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,13-7,36 (9H, m), 8,28 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(3) A una solución mixta de ácido 6-benciloxi-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (5,74 g, 13 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agregaron cloruro de oxalilo (1,4 ml, 15,6 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). La solución obtenida se agregó por goteo a una suspensión de tetrahidroborato de sodio (1,72 g, 45,5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) a 0° C. La mezcla obtenida se agitó a 0° C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener 6-benciloxi-3-hidroximetil-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1(2H)-isoquinolinona (4,41 g, 79,5 %) como cristales. Punto de fusión 74-76° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,16-2,26 (1H, m), 2,41 (1H, bs), 2,47 (3H, s), 4,17 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,43 (2H, s), 4,89 (2H, s), 6,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,23-7,34 (7H, m), 8,28 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(4) A una suspensión de 6-benciloxi-3-hidroximetil-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1(2H)-isoquinolinona (4,28 g, 10 mmol) en tolueno (50 ml) se agregó cloruro de tionilo (1,5 ml, 20 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 6-benciloxi-3-clorometil-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1(2H)-isoquinolinona (4,26 g, 95,5 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,14-2,30 (1H, m), 2,47 (3H, s), 4,15 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,39 (2H, s), 4,93 (2H, s), 6,45 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,09-7,35 (10H, m), 8,40 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(5) Una solución de 6-benciloxi-3-clorometil-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1(2H)-isoquinolinona (4,24 g,

9,5 mmol) y ftalimida de potasio (2,65 g, 14,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-[[6-benciloxi-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (5,07 g, 96,0 %) como cristales.

Punto de fusión 158-159° C.

Análisis elemental para $C_{36}H_{32}N_2O_4$

Calculado: C, 77,68; H, 5,79; N, 5,03.

Hallado: C, 77,89; H, 5,91; N, 4,96.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,14-2,28 (1H, m), 2,38 (3H, s), 4,01 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,78 (2H, s), 4,92 (2H, s), 6,41 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,12-7,19 (4H, m), 7,20-7,35 (5H, m), 7,66-7,76 (4H, m), 8,38 (1H, d, J = 8,8 Hz).

862

(6) A una suspensión de 2-[[6-benciloxi-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (5,01 g, 9 mmol) en etanol (50 ml) se agregó monohidrato de hidrazina (1,3 ml, 27 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (3,1 ml, 13,5 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener [6-benciloxi-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]-

metilcarbamato de ter-butilo (4,48 g, 94,5 %) como cristales.

Punto de fusión 164-164,5° C.

Análisis elemental para $C_{33}H_{38}N_2O_4$

Calculado: C, 75,26; H, 7,27; N, 5,32.

Hallado: C, 75,17; H, 7,39; N, 5,17.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,42 (9H, s), 2,13-2,27 (1H, m), 2,46 (3H, s), 4,03 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,18 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,48 (1H, bs), 4,92 (2H, s), 6,38 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,05-7,11 (3H, m), 7,22-7,35 (7H, m), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(7) Una suspensión de [6-benciloxi-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (4,21 g, 8 mmol) y paladio sobre carbono al 5 % (2,0 g) en etanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró el catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice para obtener [6-hidroxi-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]-metilcarbamato de ter-butilo (3,28 g, 94,0 %) como cristales.

Punto de fusión 233-234° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{32}N_2O_4$

Calculado: C, 71,53; H, 7,39; N, 6,42.

Hallado: C, 71,35; H, 7,35; N, 6,22.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,41 (9H, s), 2,12-2,26 (1H, m), 2,41 (3H, s), 4,02 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,46 (1H, bs), 6,39 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,73 (1H, bs), 8,28 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(8) Una solución de [6-hidroxi-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,44 g, 1 mmol), 2-yodoacetamida (0,37 g, 2 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (0,30 ml, 2 mmol) en N,N-dimetilacetamida (10 ml) se agitó a 80° C durante

12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]-metilcarbamato de ter-butilo (0,18 g, 36,7 %) como cristales.

Punto de fusión 239-239,5° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{35}N_3O_5$

Calculado: C, 68,13; H, 7,15; N, 8,51.

Hallado: C, 67,77; H, 7,09; N, 8,21.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,15-2,29 (1H, m), 2,47 (3H, s), 4,05 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,19 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,33 (2H, s), 4,48 (1H, bs), 5,69 (1H, bs), 6,34 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,52 (1H, bs), 7,04 (1H, dd, J = 2,6, 9,0 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,31 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,42 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(9) Se disolvió [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,15 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida (0,11 g, 91,7 %) como cristales.

Punto de fusión 278-280° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{28}N_3O_3$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 62,93; H, 6,66; N, 9,57.

Hallado: C, 62,97; H, 6,53; N, 9,28.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,16 (1H, m), 2,43 (3H, s), 3,86 (2H, s), 4,04 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,36 (2H, s), 6,34 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,25 (2H, d,

J = 8,2 Hz), 7,35 (1H, bs), 7,37 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,57 (1H, bs), 8,27 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,48 (3H, s).

Ejemplo 182

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida

(1) A una solución de [6-hidroxi-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (ejemplo 181(7)) (2,18 g, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agregó hidruro de sodio (0,30 g, 8,3 mmol) (60 % en aceite) a 0° C y la mezcla se agitó a 0° C durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se agregó N-feniltrifluorometansulfonimida (2,68 g, 8,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice para obtener [2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-6-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (2,85 g, 100 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9H, s), 2,14-2,27 (1H, m), 2,47 (3H, s), 4,09 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,24 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,45 (1H, t, J = 2,6 Hz), 6,86 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,13-7,40 (3H, m), 8,54 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Una mezcla de [2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-6-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (2,84 g, 5 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,14 g, 0,25 mmol), trietilamina (0,77 ml, 5,5 mmol) y acetato de paladio (56 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) - metanol (20 ml) se agitó con calentamiento a 100° C en una atmósfera de monóxido de carbono a 5 atm durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo (2,11 g, 88,3 %) como cristales.

Punto de fusión 193-194,5° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{34}N_2O_5$

Calculado: C, 70,27; H, 7,16; N, 5,85.

Hallado: C, 69,97; H, 7,22; N, 5,71.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,17-2,32 (1H, m), 2,47 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,09 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,54 (1H, bs), 7,13 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,32 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 1,6, 8,2 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(3) A una solución de 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo (1,91 g, 4 mmol) en tetrahidrofurano (10

ml)-metanol (10 ml) se agregó hidróxido de sodio 1 N (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter isopropílico para obtener ácido 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (1,67 g, 90,3 %) como cristales.

Punto de fusión 230-231° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{32}N_2O_5$

Calculado: C, 69,81; H, 6,94; N, 6,03.

Hallado: C, 69,45; H, 7,09; N, 5,67.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,49 (9H, s), 2,07-2,25 (1H, m), 2,48 (3H, s), 4,05 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,18 (2H, d, J = 4,4 Hz), 5,75 (1H, bs), 7,21 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,32 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,32 (1H, d, J

= 8,2 Hz).

(4) Una solución de ácido 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (0,92 g, 2 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,77 g, 4 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,61 g, 4 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (0,82 g, 89,1 %) como cristales.

Punto de fusión 225-226° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,17-2,28 (1H, m), 2,46 (3H, s), 4,08 (2H, d,

J = 7,2 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,52 (1H, bs), 5,62 (1H, bs), 6,00 (1H, bs), 7,12 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,32 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(5) Una solución de 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (0,42 g, 0,9 mmol) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter dietílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida (0,34 g, 94,4 %) como cristales.

Punto de fusión 286-288° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{26}N_3O_3Cl$ 1,25H_2O

Calculado: C, 62,55; H, 6,80; N, 9,95.

Hallado: C, 62,66; H, 6,93; N, 9,99.

873

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,02-2,16 (1H, m), 2,45 (3H, s), 3,88 (2H, s), 4,08 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,46 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,58 (1H, bs), 7,99 (1H, d, J = 1,6, 8,2 Hz), 8,16 (1H, bs), 8,36 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,49 (3H, bs).

Ejemplo 183

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1(2H)-isoquinolinon-6-carbonitrilo

(1) Una solución de 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (ejemplo 3 (4)) (0,37 g, 0,8 mmol) y cloruro cianúrico (0,44 g, 2,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mmol) se agitó a 0° C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión

874

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-ciano-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,32 g, 91,4 %) como cristales.

Punto de fusión 156-157° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{31}N_3O_3$

Calculado: C, 72,78; H, 7,01; N, 9,43.

Hallado: C, 72,66; H, 7,16; N, 9,46.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,14-2,29 (1H, m), 2,48 (3H, s), 4,09 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,24 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,45 (1H, bs), 7,10 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,31 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,35 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 1,4, 8,2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(2) Se disolvió [6-ciano-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,27 g, 0,6 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una

875 880

hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter dietílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1(2H)-isoquinolinon-6-carbonitrilo (0,22 g, 95,7 %) como cristales.
Punto de fusión 278-279° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,16 (1H, m), 2,45 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,11 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,31 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,41 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 8,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,65 (3H, bs).

Ejemplo 184

Clorhidrato de (E)-3-[3-(aminometil)-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida

(1) Una suspensión de [2-isobutil-4-(4-

876

metilfenil)-1-oxo-6-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (ejemplo 182 (1)) (1,42 g, 2,5 mmol), acrilato de butilo (0,54 ml, 3,8 mmol), carbonato de hidrógeno sódico (0,32 g, 3,8 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (83 mg, 0,3 mmol) y acetato de paladio (67 mg, 0,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se agitó con calentamiento a 100° C en una atmósfera de argón durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenato de butilo (0,56 g, 40,3 %) como una sustancia amorfa.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (3H, t, J = 7,8 Hz), 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,35-1,47 (11H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 2,18-2,29 (1H, m), 2,49 (3H, s), 4,08 (2H, d, J =

877

6,0 Hz), 4,18 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,22 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,52 (1H, bs), 6,38 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,04 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 1,0, 8,4 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) A una solución de ((E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenato de butilo (0,50 g, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml)-metanol (10 ml) se agregó hidróxido de sodio 1 N (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener ácido (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-4-(4-

878

metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propénico (0,38 g, 84,4 %) como cristales.

Punto de fusión 171-173° C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{34}N_2O_5$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 70,35; H, 7,02; N, 5,66.

Hallado: C, 70,16; H, 6,94; N, 5,49.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,48 (9H, s), 2,08-2,29 (1H, m), 2,50 (3H, s), 4,05 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,17 (2H, d, J = 4,5 Hz), 5,46 (1H, bs), 6,30 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,88 (1H, s), 7,20 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, d, J = 15,9 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(3) Una solución de ácido (E)-3-[3-[[(terbutoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propénico (0,25 g, 0,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,19 g, 1 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,15 g, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a

879

temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (0,21 g, 84,0 %) como cristales.

Punto de fusión 152-154° C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{35}N_3O_4$ $0,75H_2O$

Calculado: C, 69,23; H, 7,31; N, 8,35.

Hallado: C, 69,58; H, 7,29; N, 8,01.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,16-2,28 (1H, m), 2,48 (3H, s), 4,07 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,70 (1H, bs), 5,71 (2H, bs), 6,40 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,00 (1H, s), 7,12 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,32 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,44-7,54 (2H, m), 8,36 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(4) Se disolvió (E)-3-[3-[[(ter-

butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (0,15 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener (E)-3-[3-(aminometil)-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida clorhidrato (0,12 g, 92,3 %) como cristales.

Punto de fusión 264-266° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{28}N_3O_2Cl$ 1,25H_2O

Calculado: C, 64,28; H, 6,85; N, 9,37.

Hallado: C, 64,37; H, 6,88; N, 9,08.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,04-2,16 (1H, m), 3,87 (2H, d, J = 2,4 Hz), 4,08 (2H, d, J = 6,9 Hz), 6,56 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,00 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,18 (1H, bs), 7,25-7,42 (5H, m), 7,67 (1H, bs), 7,77 (1H, dd, J = 1,2, 8,7 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,53 (3H, bs).

881

Ejemplo 185

Clorhidrato de 2-[[3-(aminometil)-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida

(1) Una solución mixta de 6-benciloxi-2-isobutil-1-oxo-4-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (10,27 g, 20 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (3,75 g, 24 mmol) y carbonato de sodio (5,30 g, 50 mmol) en tolueno (50 ml)-metanol (10 ml)-agua (10 ml) se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,15 g, 1 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento en una atmósfera de argón durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6-benciloxi-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (5,21 g, 54,8 %) como cristales.

Punto de fusión 165,5-166° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{26}NO_4Cl$

Calculado: C, 70,66; H, 5,51; N, 2,94.

Hallado: C, 70,89; H, 5,68; N, 2,78.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,91 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,03-2,21 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,93 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,99 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,15-7,22 (3H, m), 7,26-7,44 (7H, m), 8,42 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) A una suspensión de 6-benciloxi-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (5,00 g, 10,5 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agregó una solución acuosa (20 ml) de monohidrato de hidróxido de litio (1,32 g, 31,5 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido

clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - n-hexano para obtener ácido 6-benciloxi-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (4,69 g, 96,7 %) como cristales.

Punto de fusión 200-201° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{24}NO_4Cl$

Calculado: C, 70,20; H, 5,24; N, 3,03.

Hallado: C, 70,12; H, 5,28; N, 2,97.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,86 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,07-2,25 (1H, m), 3,90 (2H, d, J = 7,2 Hz), 5,00 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,21-7,40 (9H, m), 8,25 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(3) A una mezcla de ácido 6-benciloxi-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (4,62 g, 10 mmol) y tetrahidrofurano (50 ml) se agregaron cloruro de

oxalilo (1,0 ml, 15,6 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). La solución obtenida se agregó por goteo a una suspensión de tetrahidroborato de sodio (1,32 g, 35 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 ml) a 0° C. La mezcla obtenida se agitó a 0° C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener 6-benciloxi-4-(4-clorofenil)-3-hidroximetil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (4,31 g, 96,4 %) como cristales. Punto de fusión 87-88° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,11-2,28 (1H, m), 2,39 (1H, bs), 4,16 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,41 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,92 (2H, s), 6,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,21-7,38

(7H, m), 7,45 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(4) A una suspensión de 6-benciloxi-4-(4-clorofenil)-3-hidroximetil-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (4,25 g, 9,5 mmol) en tolueno (50 ml) se agregó cloruro de tionilo (1,4 ml, 19 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 6-benciloxi-3-clorometil-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (3,98 g, 89,8 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,13-2,30 (1H, m), 4,14 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,34 (2H, s), 4,96 (2H, s), 6,34 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,06-7,38 (8H, m), 7,44-7,50 (2H, m), 8,41 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(5) Una solución de 6-benciloxi-3-clorometil-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (3,96 g, 8,5 mmol) y ftalimida de potasio (2,37 g, 12,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-[[6-benciloxi-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (4,72 g, 96,3 %) como cristales.

Punto de fusión 182-183° C.

Análisis elemental para $C_{35}H_{29}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 72,85; H, 5,07; N, 4,85.

Hallado: C, 72,95; H, 5,19; N, 4,70.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,09-2,31 (1H, m), 4,00 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,74 (2H, s), 4,93 (2H, s), 6,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,19-7,41 (9H, m), 7,66-7,79 (4H, m),

887

8,38 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(6) A una suspensión de 2-[[6-benciloxi-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (4,61 g, 8 mmol) en etanol (50 ml) se agregó monohidrato de hidrazina (1,2 ml, 24 mmol). La mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (2,8 ml, 12 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener [6-benciloxi-4-(4-

888

clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (4,16 g, 95,2 %) como cristales.

Punto de fusión 186-187° C.

Análisis elemental para $C_{32}H_{35}N_2O_4Cl$

Calculado: C, 70,25; H, 6,45; N, 5,12.

Hallado: C, 70,17; H, 6,43; N, 5,00.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9H, s), 2,14-2,28 (1H, m), 4,02 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,15 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,46 (1H, bs), 4,95 (2H, s), 6,28 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,07-7,16 (3H, m), 7,22-7,37 (5H, m), 7,42-7,49 (2H, m), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(7) Se suspendió [6-benciloxi-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,54 g, 1 mmol) en una solución acuosa (20 ml) de bromuro de hidrógeno al 48 % y la mezcla obtenida se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con acetato de

etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (0,28 ml, 1 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [4-(4-clorofenil)-6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,32 g, 71,1 %) como cristales.

Punto de fusión 220-221° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9H, s), 2,08-2,29 (1H, m), 4,01 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,13 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,50 (1H, bs), 6,33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,93 (1H, bs), 8,26 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(8) A una solución de [4-(4-clorofenil)-6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,45 g, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agregó hidruro de sodio (48 mg, 1,2 mmol) (60 % en aceite) a 0° C, y la mezcla se agitó a 0° C durante 10 minutos. A la mezcla obtenida se agregó 2-yodoacetamida (0,22 g, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a 0° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,27 g, 52,9 %) como cristales.

Punto de fusión 241-242° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{32}N_3O_5Cl$

Calculado: C, 63,09; H, 6,27; N, 8,17.

Hallado: C, 63,07; H, 6,32; N, 8,22.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,10-2,28 (1H, m), 4,04 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,17 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,35 (2H, s), 4,56 (1H, bs), 5,79 (1H, bs), 6,28 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,50 (1H, bs), 7,04 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,17-7,24 (2H, m), 7,47-7,53 (2H, m), 8,41 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(9) Se disolvió [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,20 g, 0,4 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 2-[[3-(aminometil)-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi]acetamida (0,16 g, 88,9 %) como cristales.

Punto de fusión 260-262° C.

892

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,18 (1H, m), 3,84 (2H, bs), 4,03 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,39 (2H, s), 6,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,36 (1H, bs), 7,40 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, bs), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,27 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,51 (3H, s).

Ejemplo 186

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida

(1) A una solución de [6-hidroxi-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (ejemplo 185(7)) (1,83 g, 4 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agregó hidruro de sodio (0,24 g, 6 mmol) (60 % en aceite) a 0° C, y la mezcla se agitó a 0° C durante 10 minutos. A la mezcla obtenida se agregó N-feniltrifluorometansulfonimida (2,14 g, 6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

893

La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-6-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (2,36 g, 100 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9H, s), 2,04-2,26 (1H, m), 4,07 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,50 (1H, bs), 6,81 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,17-7,26 (2H, m), 7,50-7,57 (3H, m), 8,54 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Una solución mixta de [4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-6-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (2,35 g, 4 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,11 g, 0,2 mmol), trietilamina (0,6 ml, 4,4 mmol) y acetato de paladio (45 mg, 0,2 mmol) en

894

tetrahidrofurano (20 ml)-metanol (20 ml) se agitó con calentamiento a t 100° C en una atmósfera de monóxido de carbono a 5 atm durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo (1,71 g, 85,9 %) como cristales.

Punto de fusión 205-207° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{31}N_2O_5Cl$

Calculado: C, 64,99; H, 6,26; N, 5,61.

Hallado: C, 64,91; H, 6,44; N, 5,34.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9H, s), 2,14-2,30 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,08 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,55 (1H, bs), 7,19-7,25 (2H, m), 7,49-7,56 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 1,5, 8,5 Hz), 8,49 (1H, d,

895 900

J = 8,5 Hz).

(3) A una solución de 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo (1,50 g, 3 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml)-metanol (10 ml) se agregó hidróxido de sodio 1 N (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter isopropílico para obtener ácido 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (1,41 g, 97,2 %) como cristales.
Punto de fusión 226-227° C.
Análisis elemental para $C_{26}H_{29}N_2O_5Cl$
Calculado: C, 64,39; H, 6,03; N, 5,78.
Hallado: C, 64,50; H, 6,36; N, 5,37.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,49 (9H, s), 2,10-2,26 (1H, m), 4,04 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,14 (2H, s), 5,65 (1H, bs), 7,29 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,44 (1H, s), 7,52 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(4) Una solución de ácido 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (1,21 g, 2,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,96 g, 5 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,76 g, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida

(1,02 g, 85,0 %) como cristales.

Punto de fusión 144-146° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{30}N_3O_4Cl$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 63,93; H, 6,29; N, 8,60.

Hallado: C, 64,06; H, 6,06; N, 8,53.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,45 (9H, s), 2,14-2,26 (1H, m), 4,06 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,18 (2H, d, J = 4,5 Hz), 4,92 (1H, bs), 5,89 (1H, bs), 6,22 (1H, bs), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 1,2, 8,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(5) Se disolvió 3-[[(terbutoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (0,48 g, 1 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol-éter dietílico para obtener clorhidrato de

3-(aminometil)-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carboxamida (0,41 g, 97,6 %) como cristales.

Punto de fusión 260-261° C.

. ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,17 (1H, m), 3,85 (2H, s), 4,08 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,60 (1H, bs), 7,64 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 1,5, 8,4 Hz), 8,19 (1H, bs), 8,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,56 (3H, bs).

Ejemplo 187

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carbonitrilo

(1) Una solución de 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (Ejemplo 186 (4)) (0,48 g, 1 mmol) y cloruro cianúrico (0,55 g, 3 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mmol) se

agitó a 0° C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [4-(4-clorofenil)-6-ciano-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,37 g, 80,4 %) como cristales.

Punto de fusión 234-235° C.

Elemental analisis $C_{26}H_{28}N_3O_3Cl$

Calculado: C, 67,02; H, 6,06; N, 9,02.

Hallado: C, 67,10; H, 6,09; N, 9,07.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,16-2,30 (1H, m), 4,08 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,44 (1H, bs), 7,16-7,23 (2H, m), 7,26 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,51-7,58 (2H, m), 7,65 (1H, dd, J = 1,6, 8,6 Hz), 8,55 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) Se disolvió [4-(4-clorofenil)-6-ciano-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-

butilo (0,28 g, 0,6 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter dietílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinon-6-carbonitrilo (0,23 g, 95,8 %) como cristales.

Punto de fusión 280-281° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{21}N_3OCl$

Calculado: C, 62,69; H, 5,26; N, 10,44.

Hallado: C, 62,34; H, 5,31; N, 10,45.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,19 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,43-7,49 (2H, m), 7,64-7,68 (2H, m), 7,97 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 8,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,67 (3H, bs).

Ejemplo 188

Clorhidrato de (E)-3-[3-(aminometil)-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida

(1) Una suspensión de [4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-6-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (ejemplo. 186 (1)) (2,06 g, 3,5 mmol), acrilato de butilo (0,76 ml, 5,3 mmol), carbonato de hidrógeno sódico (0,45 g, 5,3 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (0,11 g, 0,4 mmol) y acetato de paladio (0,09 g, 0,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó con calentamiento a 100° C en una atmósfera de argón durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego de lavar el extracto con agua, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenato de butilo (0,48 g, 23,8 %) como cristales.

902

Punto de fusión 149-150 C.

Análisis elemental para $C_{32}H_{39}N_2O_5Cl$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 67,24; H, 6,97; N, 4,90.

Hallado: C, 67,22; H, 7,01; N, 4,93.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,00 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,32-1,50 (11H, m), 1,59-1,71 (2H, m), 2,14-2,30 (1H, m), 4,07 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,16-4,22 (4H, m), 4,43 (1H, bs), 6,40 (1H, d, J = 16,2 Hz), 6,98 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) A una solución de (E)-3-[3-[[(terbutoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenato de butilo (0,41 g, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml)-metanol (10 ml) se agregó hidróxido de sodio 1 N (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido

clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener ácido (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propénico (0,34 g, 91,9 %) como cristales.

Punto de fusión 147-149° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{31}N_2O_5Cl$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 65,24; H, 6,16; N, 5,43.

Hallado: C, 65,18; H, 6,15; N, 5,31.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,48 (9H, s), 2,08-2,28 (1H, m), 4,05 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,14 (2H, s), 5,46 (1H, bs), 6,32 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,82 (1H, s), 7,26-7,31 (2H, m), 7,42-7,56 (4H, m), 8,28 (1H, d, J = 7,8 Hz).

(3) Una solución de ácido (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-clorofenil)-2-

isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propénico (0,20 g, 0,4 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,15 g, 0,8 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (0,18 g, 90,0 %) como cristales.

Punto de fusión 152-154° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{32}N_3O_4Cl$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 65,36; H, 6,37; N, 8,17.

Hallado: C, 65,30; H, 6,27; N, 7,99.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,45 (9H, s), 2,12-2,28 (1H, m), 4,05 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,18 (2H, d, J = 4,6 Hz), 4,95 (1H, bs), 5,72 (1H, bs),

5,85 (1H, bs), 6,37 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,91 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41-7,54 (4H, m), 8,28 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(4) Una solución de (E)-3-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (0,15 g, 0,3 mmol) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener clorhidrato de (E)-3-[3-(aminometil)-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenamida (0,12 g, 92,3 %) como cristales.
Punto de fusión 261-263° C.
Análisis elemental para $C_{23}H_{25}N_3O_2Cl_2$ $0,75H_2O$
Calculado: C, 60,07; H, 5,81; N, 9,14.
Hallado: C, 59,78; H, 6,14; N, 8,75.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz),

1,91-2,21 (1H, m), 3,85 (2H, s), 4,06 (2H, d, J = 7,4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,02 (1H, s), 7,19 (1H, bs), 7,34-7,47 (3H, m), 7,62-7,67 (3H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,60 (3H, bs).

Ejemplo 189

Diclorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1(2H)-isoquinolinona

(1) A una suspensión de 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (0,44 g, 1 mmol) en tolueno (20 ml) se agregó un reactivo de Lawesson (0,24 g, 0,6 mmol), y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento durante una hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [(6-(aminotiocarbonil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)-metilcarbamato de ter-butilo (0,18 g, 39,1 %) como cristales.

Punto de fusión 189-190 C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{35}N_3O_4S$

Calculado: C, 62,44; H, 7,64; N, 9,10.

Hallado: C, 62,38; H, 7,51; N, 8,89.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50-1,64 (11H, m), 1,80-1,93 (2H, m), 2,04-2,18 (1H, m), 3,83 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,96 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,48 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,37 (1H, bs), 7,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,83-7,90 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,31 (1H, bs).

(2) Una suspensión de [(6-(aminotiocarbonil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)-metilcarbamato de ter-butilo (0,46 g, 1 mmol), bromoacetona (0,20 g, 1,5 mmol) y acetato de sodio (0,12 g, 1,5 mmol) en etanol (10 ml) se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener

[4-butoxi-2-isobutil-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,36 g, 73,5 %) como una sustancia amorfa.

Análisis elemental para $C_{27}H_{37}N_3O_4S$

Calculado: C, 64,90; H, 7,46; N, 8,41.

Hallado: C, 64,63; H, 7,58; N, 8,26.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9H, s), 1,56-1,75 (2H, m), 1,84-1,98 (2H, m), 2,12-2,26 (1H, m), 2,55 (3H, d, J = 0,8 Hz), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,54 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,78 (1H, bs), 6,98 (1H, q, J = 0,8 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(3) Se disolvió [4-butoxi-2-isobutil-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,30 g, 0,6 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los

cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener diclorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1(2H)-isoquinolinona (0,27 g, 96,4 %) como cristales.

Punto de fusión 201-202° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,56-1,74 (2H, m), 1,82-2,12 (3H, m), 2,48 (3H, d, J = 0,6 Hz), 3,98-4,02 (4H, m), 4,21 (2H, d, J = 5,2 Hz), 7,51 (1H, q, J = 0,6 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,25 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,76 (3H, bs).

Ejemplo 190

Clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

(1) Se disolvió [(6-(aminotiocarbonil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-

isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (ejemplo 189 (1)) (1,38 g, 3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en tetrahidrofurano (20 ml). A la mezcla obtenida se agregaron trietilamina (0,84 ml, 6 mmol) y 9-fluorenilmetilcloroformato (1,16 g, 4,5 mmol) y la mezcla se agitó a 0° C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-(aminocarbotioil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,52 g, 86,9 %) como una sustancia amorfa.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94-1,00 (9H, m), 1,47-1,59 (2H, m), 1,74-1,83 (2H, m), 2,07-2,18 (1H, m), 3,77 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,98 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,25 (1H, t, J

= 6,6 Hz), 4,51-4,53 (4H, m), 5,79 (1H, bs), 7,26-7,41 (4H, m), 7,63-7,66 (3H, m), 7,75 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,86 (1H, bs), 7,93 (1H, s), 8,00 (1H, bs), 8,12 (1H, d, J = 8,1 Hz).

(2) Una solución de [6-(aminocarbotioil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,29 g, 0,5 mmol) y bromopiruvato de etilo (0,19 g, 1 mmol) en etanol (10 ml) se mantuvo a reflujo con calentamiento durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener 2-[4-butoxi-3-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carboni]amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (0,30 g, 90,9 %) como cristales.

Punto de fusión 203-203,5° C.

Análisis elemental para $C_{39}H_{41}N_3O_6S$

Calculado: C, 68,90; H, 6,08; N, 6,18.

Hallado: C, 68,64; H, 6,10; N, 6,06.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,56-1,75 (2H, m), 1,81-1,98 (2H, m), 2,06-2,24 (1H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,05 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,22 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,47 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,49 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,59 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,23 (1H, bs), 7,29-7,43 (4H, m), 7,59 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,24-8,26 (2H, m), 8,47 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(3) A una solución de 2-[4-butoxi-3-[[[(9H-fluóren-9-ilmetoxi)carboni]amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,70 g, 2,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml)- tetrahidrofurano (25 ml) se agregó pirrolidina (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre

913

sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (0,89 ml, 4 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-[4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,21 g, 87,1 %) como cristales.

Punto de fusión 172-172,5°C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{39}N_3O_6S$

Calculado: C, 62,45; H, 7,05; N, 7,53.

Hallado: C, 62,50; H, 7,04; N, 7,53.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,47 (9H, s), 1,62-1,78 (2H, m), 1,85-1,99 (2H, m), 2,12-2,26 (1H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,01 (2H, d, J

914

= 7,2 Hz), 4,47 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,54 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,77 (1H, bs), 8,16 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,25 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(4) Se disolvió 2-[4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (0,17 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (0,13 g, 92,9 %) como cristales.
Punto de fusión 224-226° C.
Análisis elemental para $C_{24}H_{32}N_3O_4ClS\ H_2O$
Calculado: C, 56,29; H, 6,69; N, 8,21.
Hallado: C, 56,00; H, 6,43; N, 7,99.

915 920

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,57-1,76 (2H, m), 1,83-2,16 (3H, m), 3,98-4,06 (4H, m), 4,22 (2H, d, J = 4,6 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,2 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 8,31 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,66 (3H, bs), 8,73 (1H, s).

Ejemplo 191

Clorhidrato de ácido 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

(1) A una solución de 2-[4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,12 g, 2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml)-etanol (5 ml) se agregó hidróxido de sodio 1 N (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con

acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener ácido 2-[4-butoxi-3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,97 g, 92,4 %) como cristales.

Punto de fusión 195-196° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{35}N_3O_6S$

Calculado: C, 61,23; H, 6,66; N, 7,93.

Hallado: C, 61,10; H, 6,71; N, 7,65.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,08 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,48 (9H, s), 1,57-1,76 (2H, m), 1,85-1,99 (2H, m), 2,13-2,26 (1H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,02 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,56 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,92 (1H, bs), 8,11 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,24 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,36 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Se disolvió ácido 2-[4-butoxi-3-[[(ter-

917

butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,16 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener clorhidrato de ácido 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,13 g, 92,9 %) como cristales.

Punto de fusión 244-246° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{28}N_3O_4ClS$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 55,63; H, 6,15; N, 8,85.

Hallado: C, 55,45; H, 6,49; N, 8,51.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,60-1,72 (2H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 3,99-4,02 (4H, m), 4,22 (2H, s), 8,21 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,63 (3H, bs), 8,66 (1H, s).

Ejemplo 192

Clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxamida

(1) Una solución de ácido 2-[4-butoxi-3-[[(terbutoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,79 g, 1,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,58 g, 3 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,46 g, 3 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano-éter diisopropílico para obtener [6-[4-(aminocarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-

isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,74 g, 93,7 %) como cristales.

Punto de fusión 195-196° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{36}N_4O_4S$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 60,31; H, 6,94; N, 10,42.

Hallado: C, 60,62; H, 7,08; N, 10,19.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,48 (9H, s), 1,57-1,98 (4H, m), 2,11-2,28 (1H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,02 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,55 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,91 (1H, bs), 5,89 (1H, bs), 7,29 (1H, bs), 8,04-8,09 (1H, m), 8,24-8,25 (1H, m), 8,46-8,51 (2H, m).

(2) Se disolvió [6-[4-(aminocarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,32 g, 0,6 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para

920

obtener clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (0,26 g, 92,6 %) como cristales.
Punto de fusión 274-276° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{29}N_4O_3ClS$ $0,5H_2O$
Calculado: C, 55,74; H, 6,38; N, 11,82.
Hallado: C, 56,13; H, 6,33; N, 11,86.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,56-1,75 (2H, m), 1,84-2,18 (3H, m), 3,99-4,05 (4H, m), 4,22 (2H, d, J = 4,4 Hz), 8,28 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,30 (1H, dd, J = 1,6, 9,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,46 (1H, s), 8,71 (3H, bs).

Ejemplo 193

Clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carbonitrilo

(1) Una solución de [6-[4-(aminocarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-

921

isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,32 g, 0,6 mmol) y cloruro cianúrico (0,33 g, 1,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mmol) se agitó a 0 C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [4-butoxi-6-(4-ciano-1,3-tiazol-2-il)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,28 g, 93,3 %) como cristales.

Punto de fusión 160-161° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{34}N_4O_4S$

Calculado: C, 63,51; H, 6,71; N, 10,97.

Hallado: C, 63,47; H, 6,69; N, 10,99.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,08 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,48 (9H, s), 1,60-1,72 (2H, m), 1,87-1,97 (2H, m), 2,12-2,24 (1H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,01 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,55 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,86 (1H, bs), 8,01 (1H, dd, J = 1,8, 8,2 Hz),

922

8,08 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(2) Se disolvió [4-butoxi-6-(4-ciano-1,3-tiazol-2-il)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,20 g, 0,4 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (0,17 g, 94,4 %) como cristales. Punto de fusión 167-169° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{27}N_4O_2ClS\ H_2O$

Calculado: C, 56,82; H, 6,29; N, 12,05.

Hallado: C, 56,92; H, 6,29; N, 11,95.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,56-1,74 (2H, m), 1,82-2,18 (3H, m), 3,98-4,05 (4H, m), 4,22 (2H, s), 8,20 (1H, d, J =

8,4 Hz), 8,30 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,70 (3H, bs), 9,06 (1H, s).

Ejemplo 194

3-(aminometil)-2-isobutil-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) A una suspensión de 3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (4,05 g, 9 mmol) en tolueno (50 ml) se agregó un reactivo de Lawesson (2,19 g, 5,4 mmol), y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento durante una hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [(6-(aminotiocarbonil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)-metilcarbamato de ter-butilo (3,64 g, 86,9 %) como cristales.

Punto de fusión 228-229° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{31}N_3O_3S$

Calculado: C, 67,07; H, 6,71; N, 9,02.

Hallado: C, 66,88; H, 6,66; N, 8,85.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9H, s), 2,12-2,29 (1H, m), 4,07 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,1 Hz), 4,79 (1H, bs), 7,23-7,27 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,37 (1H, bs), 7,46-7,56 (3H, m), 7,74 (1H, bs), 7,76 (1H, dd, J = 1,6, 8,6 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) Se disolvió [(6-(aminotiocarbonil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (3,26 g, 7 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en tetrahidrofurano (20 ml). A la mezcla obtenida se agregaron trietilamina (2,0 ml, 14 mmol) y cloroformato de 9-fluorenilmetilo (2,72 g, 10,5 mmol) y la mezcla se agitó con calentamiento a 0 C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con

925

salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-(aminocarbotioil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (3,21 g, 78,1 %) como una sustancia amorfa.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,07-2,24 (1H, m), 4,08 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 (1H, t, J = 6,8 Hz), 4,25 (2H, d, J = 2,6 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,35 (1H, bs), 7,21-7,60 (13H, m), 7,72-7,76 (3H, m), 8,26 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(3) Una suspensión de [6-(aminocarbotioil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,47 g, 0,8 mmol) y bromoacetona (0,22 g, 1,6 mmol) en etanol (10 ml) se mantuvo a reflujo con calentamiento durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre

926

sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [2-isobutil-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,41 g, 82,0 %) como una sustancia amorfa.

Análisis elemental para $C_{39}H_{35}N_3O_3S$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 74,32; H, 5,68; N, 6,67.

Hallado: C, 74,36; H, 5,44; N, 6,62.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,12-2,29 (1H, m), 2,44 (3H, d, J = 0,8 Hz), 4,06 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,27 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,44 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,86 (1H, bs), 6,86 (1H, q, J = 0,8 Hz), 7,26-7,44 (7H, m), 7,52-7,57 (5H, m), 7,75 (2H, d, J = 7,0 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,50 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(4) A una solución de [2-isobutil-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,38 g, 0,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se

927

agregó pirrolidina (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3-(aminometil)-2-isobutil-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,13 g, 54,2 %) como cristales.

Punto de fusión 162-163° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{24}N_3OS$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 70,64; H, 6,30; N, 10,30.

Hallado: C, 70,96; H, 6,38; N, 10,16.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,35 (2H, bs), 2,13-2,35 (1H, m), 2,45 (3H, d, J = 1,2 Hz), 3,69 (2H, s), 4,23 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,85 (1H, q, J = 1,2 Hz), 7,30-7,35 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,48-7,59 (3H, m), 8,03 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 195

Clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-

928

fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

(1) Una solución de [6-(aminocarbotioil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]-metilcarbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (ejemplo 194(2)) (2,35 g, 4 mmol) y bromopiruvato de etilo (1,56 g, 8 mmol) en etanol (20 ml) se mantuvo a reflujo con calentamiento durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-[3-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carboni]amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,92 g, 70,3 %) como cristales.

Punto de fusión 151-152° C.

Análisis elemental para $C_{41}H_{37}N_3O_5S$

Calculado: C, 72,01; H, 5,45; N, 6,14.

Hallado: C, 71,79; H, 5,59; N, 6,02.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,16-2,27 (1H, m), 4,07 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,19 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,28 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,38-4,45 (4H, m), 4,86 (1H, bs), 7,28-7,45 (7H, m), 7,75 (2H, d, J = 7,1 Hz), 8,11 (1H, s), 8,13 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) A una solución de 2-[3-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carboni]amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,84 g, 2,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agregó pirrolidina (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (0,9 ml, 4 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se

extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,41 g, 93,4 %) como cristales.

Punto de fusión 170,5-171° C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{39}N_3O_6S$

Calculado: C, 62,45; H, 7,05; N, 7,53.

Hallado: C, 62,50; H, 7,04; N, 7,53.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,44 (9H, s), 2,11-2,38 (1H, m), 4,19 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,23 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,42(2H, q, J = 7,0 Hz), 4,60 (1H, bs), 7,28-7,33 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,51-7,61 (3H, m), 8,11 (1H, s), 8,13 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(3) Se disolvió 2-[3-[[(ter-

931

butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (0,17 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (0,13 g, 92,9 %) como cristales.

Punto de fusión 265-267° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{28}N_3O_3ClS$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 61,59; H, 5,76; N, 8,29.

Hallado: C, 61,75; H, 5,77; N, 8,40.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,91 (2H, s), 4,11 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,30 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,46-7,50 (3H, m), 7,60-7,72 (3H, m), 8,15 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,59 (1H, s), 8,40 (3H, bs).

Ejemplo 196

Clorhidrato de ácido 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

(1) A una solución de 2-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,12 g, 2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml)-etanol (10 ml) se agregó hidróxido de sodio 1 N (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener ácido 2-[3-[[(ter-butoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

(1,02 g, 96,2 %) como cristales.

Punto de fusión 213-214° C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{31}N_3O_5S$

Calculado: C, 65,27; H, 5,86; N, 7,87.

Hallado: C, 65,01; H, 5,65; N, 7,65.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,45 (9H, s), 2,18-2,34 (1H, m), 4,10 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,23 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,88 (1H, bs), 6,40 (1H, bs), 7,33-7,41 (3H, m), 7,47-7,58 (3H, m), 8,03 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,21 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Se disolvió ácido 2-[3-[[(terbutoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,16 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener clorhidrato de ácido 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-

1,3-tiazol-4-carboxílico (0,13 g, 92,9 %) como cristales.

Punto de fusión 281-283° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{24}N_3O_3ClS\ H_2O$

Calculado: C, 59,07; H, 5,37; N, 8,61.

Hallado: C, 59,32; H, 5,42; N, 8,57.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,01-2,21 (1H, m), 3,90 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,45-7,51 (3H, m), 7,56-7,64 (3H, m), 8,41 (1H, dd, J = 1,7, 8,4 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (1H, s), 8,57 (3H, bs).

Ejemplo 197

Clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxamida

(1) Una solución de ácido 2-[3-[[(terbutoxicarbonil)amino]metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

935 940

(0,80 g, 1,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,58 g, 3 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,46 g, 3 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener [6-[4-(aminocarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,75 g, 93,8 %) como cristales.

Punto de fusión 248-249° C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{32}N_4O_4S$ 0,25H_2O

Calculado: C, 64,84; H, 6,10; N, 10,43.

Hallado: C, 64,98; H, 6,21; N, 10,23.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,44 (9H, s), 2,19-2,34 (1H, m), 4,10 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,24 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,65 (1H, bs), 5,84 (1H, bs), 7,29-7,34 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,51-7,61

(3H, m), 8,00 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,11 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Se disolvió [6-[4-(aminocarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,32 g, 0,6 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (0,27 g, 96,4 %) como cristales.
Punto de fusión 235-237° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,05-2,21 (1H, m), 3,92 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,45-7,50 (2H, m), 7,60-7,66 (3H, m), 7,70 (1H, bs), 7,79 (1H, bs), 8,28 (1H, d, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,30 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,58 (3H, bs).

937

Ejemplo 198

Clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carbonitrilo

(1) Una solución de [6-[4-(aminocarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,32 g, 0,6 mmol) y cloruro cianúrico (0,33 g, 1,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mmol) se agitó a 0° C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-(4-ciano-1,3-tiazol-2-il)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]-metilcarbamato de ter-butilo (0,28 g, 90,3 %) como cristales.

Punto de fusión 209-211° C.

938

Análisis elemental para $C_{29}H_{30}N_4O_3S$

Calculado: C, 67,68; H, 5,88; N, 10,89.

Hallado: C, 67,72; H, 5,92; N, 10,62.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,44 (9H, s), 2,19-2,38 (1H, m), 4,10 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,58 (1H, bs), 7,28-7,32 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,52-7,63 (3H, m), 7,95 (1H, s), 7,96 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Se disolvió [6-(4-ciano-1,3-tiazol-2-il)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,21 g, 0,4 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (0,17 g, 94,4 %) como cristales.

939

Punto de fusión 274-276° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{23}N_4OClS$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 62,67; H, 5,26; N, 12,18.

Hallado: C, 62,57; H, 5,06; N, 12,08.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,01-2,21 (1H, m), 3,89 (2H, m), 4,11 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,45-7,51 (3H, m), 7,61-7,64 (3H, m), 8,14 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,62 (3H, bs), 8,95 (1H, s).

Ejemplo 199

Diclorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(1H-pirrol-1-il)-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una solución de (6-amino-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,41 g, 1 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0,19 ml, 1,5 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó a 80° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con

acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-(1H-pirrol-1-il)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,31 g, 67,4 %) como cristales.

Punto de fusión 164-166° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{37}N_3O_4$

Calculado: C, 69,35; H, 7,98; N, 8,99.

Hallado: C, 69,29; H, 8,28; N, 8,87.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (9H, s), 1,51-1,69 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 2,04-2,25 (1H, m), 3,89 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,99 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,80 (1H, bs), 6,41-6,43 (2H, m), 7,21-7,23 (2H, m), 7,50-7,56 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,43-8,48 (1H, m).

(2) Se disolvió [4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-(1H-pirrol-1-il)-1,2-dihidro-3-

941

isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,23 g, 0,5 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de metanol - éter dietílico para obtener diclorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(1H-pirrol-1-il)-1(2H)-isoquinolinona (0,19 g, 95,0 %) como cristales.
Punto de fusión 156-157° C.
Análisis elemental para $C_{22}H_{30}N_3O_2Cl$ $0,5H_2O$
Calculado: C, 63,99; H, 7,57; N, 10,18.
Hallado: C, 64,23; H, 7,86; N, 10,25.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,55-1,66 (2H, m), 1,81-2,13 (3H, m), 3,96-4,03 (4H, m), 4,19 (2H, bs), 6,39 (2H, t, J = 2,2 Hz), 7,55 (2H, t, J = 2,2 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,72 (3H, bs).

Ejemplo 200

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(1H-tetrazol-1-il)-1(2H)-isoquinolinona

(1) A una solución de (6-amino-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,41 g, 1 mmol) en ácido acético (5 ml) se agregó ortoformato de trimetilo (0,33 ml, 3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla obtenida se agregó azida sódica (0,10 g, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a 80° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-(1H-tetrazol-1-il)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,31 g, 66,0 %) como cristales.

Punto de fusión 199-200 C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (9H, s), 1,54-1,69 (2H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 2,12-2,26 (1H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,03 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,56 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,80 (1H, bs), 7,78 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,15 (1H, s).

(2) Se disolvió [4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-(1H-tetrazol-1-il)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,24 g, 0,5 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los cristales obtenidos se cristalizaron a partir de metanol - éter dietílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(1H-tetrazol-1-il)-1(2H)-isoquinolinona (0,19 g, 95,0 %) como cristales.

Punto de fusión 177-179° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{27}N_6O_2Cl$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 54,87; H, 6,79; N, 20,21.

Hallado: C, 55,08; H, 7,19; N, 20,00.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43-1,67 (2H, m), 1,82-2,10 (3H, m), 3,98-4,04 (4H, m), 4,23 (2H, bs), 8,17 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,73 (3H, bs), ,10,38 (1H, s).

Ejemplo 201

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1(2H)-isoquinolinona

(1) A una solución de (6-amino-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,41 g, 1 mmol) en metanol (10 ml) se agregó N'-(2,2-dicloroetiliden)-4-metilbencensulfonohidrazida (0,28 g, 1 mmol) y la mezcla se agitó a 0 C durante una hora y a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de

945

etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,21 g, 45,7 %) como cristales.

Punto de fusión 190-191° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{35}N_5O_4$

Calculado: C, 63,97; H, 7,51; N, 14,91.

Hallado: C, 64,95; H, 7,69; N, 14,63.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,48 (9H, s), 1,54-1,69 (2H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 2,04-2,24 (1H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,02 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,55 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,82 (1H, bs), 7,81 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Se disolvió [4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3-

isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,14 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1(2H)-isoquinolinona (81 mg, 62,3 %) como una sustancia amorfa.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49-1,68 (2H, m), 1,82-2,12 (3H, m), 3,89-4,03 (4H, m), 4,22 (2H, d, J = 4,4 Hz), 8,09 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,75 (3H, bs), 9,11 (1H, d, J = 1,3 Hz).

Ejemplo 202

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una solución de (4-butoxi-6-ciano-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,85 g, 2 mmol), carbonato de sodio (0,85 g, 8 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,42 g, 6 mmol) en etanol (20 ml) se mantuvo a reflujo con agitación durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-[amino(hidroxiimino)metil]-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,81 g, 88,0 %) como cristales.

Punto de fusión 209-210 C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{36}N_4O_5$

Calculado: C, 62,59; H, 7,88; N, 12,16.

Hallado: C, 62,49; H, 7,93; N, 11,98.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49-1,66 (11H, m), 1,78-1,91 (2H, m), 2,09-2,24 (1H, m), 3,68-3,84 (2H, m), 3,98 (2H, t,

J = 6,6 Hz), 4,51 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,02 (2H, s), 5,16 (1H, bs), 5,37 (1H, bs), 7,62 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,82 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 8,3 Hz).

(2) A una solución de [6-[amino(hidroxiimino)metil]-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,78 g, 1,7 mmol) en acetato de etilo (10 ml)-tetrahidrofurano (10 ml) se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (0,83 g, 5,1 mmol) y la mezcla se agitó a 80 C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener [4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,54 g, 65,9 %) como cristales.

Punto de fusión 223-224° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{34}N_4O_6$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 61,15; H, 7,08; N, 11,41.

Hallado: C, 61,00; H, 7,11; N, 11,13.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,86 (6H, d, J = 6,6 Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,42 (9H, s), 1,43-1,61 (2H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 2,04-2,15 (1H, m), 3,86-3,92 (4H, m), 4,39 (2H, d, J = 4,4 Hz), 7,36 (1H, bs), 7,94 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(3) Se disolvió [4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,44 g, 0,9 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de metanol - éter dietílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1(2H)-isoquinolinona (0,36 g, 94,7 %) como cristales.
Punto de fusión 256-258° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{27}N_4O_4Cl$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 56,20; H, 6,49; N, 13,11.

Hallado: C, 56,23; H, 6,65; N, 12,98.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46-1,64 (2H, m), 1,83-2,16 (3H, m), 3,95-4,02 (4H, m), 4,21 (2H, s), 8,03 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,21 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,68 (3H, bs).

Ejemplo 203

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una solución de [6-[amino(hidroxiimino)metil]-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de terbutilo (0,46 g, 1 mmol), anhídrido acético (0,14 ml, 1,5 mmol) y una cantidad catalítica de ácido acético en tetrahidrofurano (10 ml) se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 10 horas. La mezcla de reacción

se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener [4-butoxi-2-isobutil-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,22 g, 45,8 %) como cristales.

Punto de fusión 151,5-152° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{36}N_4O_6$

Calculado: C, 64,44; H, 7,49; N, 11,56.

Hallado: C, 64,12; H, 7,74; N, 11,54.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9H, s), 1,56-1,68 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,15-2,24 (1H, m), 2,70 (3H, s), 3,92 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,02 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,54 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,78 (1H, bs), 8,15 (1H, dd, J = 1,8, 8,7 Hz), 8,42 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 8,7 Hz).

(2) Se disolvió [4-butoxi-2-isobutil-6-(5-metil-

1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,15 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de metanol - éter dietílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1(2H)-isoquinolinona (0,11 g, 91,7 %) como cristales.

Punto de fusión 230-232° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{29}N_4O_3Cl$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 59,29; H, 6,99; N, 13,17.

Hallado: C, 59,50; H, 7,02; N, 12,95.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,52-1,67 (2H, m), 1,70-1,99 (2H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,73 (3H, s), 3,95-4,02 (4H, m), 4,22 (2H, s), 8,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,39 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,67 (3H, bs).

Ejemplo 204

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(1H-tetrazol-5-il)-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una solución de (4-butoxi-6-ciano-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,85 g, 2 mmol), clorhidrato de trietilamina (0,34 g, 2,5 mmol) y azida sódica (0,16 g, 2,5 mmol) en tolueno (20 ml) se agitó a 90 C durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener [4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-(1H-tetrazol-5-il)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,50 g, 53,2 %) como cristales.

Punto de fusión 152-153° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{34}N_6O_4$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 60,68; H, 7,32; N, 17,69.

Hallado: C, 60,98; H, 7,20; N, 17,29.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95-1,02 (9H, m), 1,48-1,61 (11H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 2,14-2,27 (1H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,08 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,57 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,79 (1H, bs), 5,39 (1H, bs), 8,12 (1H, dd, J = 1,5, 8,5 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,46 (1H, d, J = 1,5 Hz).

(2) Se disolvió [4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-(1H-tetrazol-5-il)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,47 g, 1 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se concentró a presión reducida y los cristales obtenidos se cristalizaron a partir de metanol - éter dietílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(1H-tetrazol-5-il)-1(2H)-isoquinolinona (0,38 g, 92,7 %) como cristales.

Punto de fusión 252-254° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{27}N_6O_2Cl$ $0,25H_2O$

955 960

Calculado: C, 55,47; H, 6,74; N, 20,43.

Hallado: C, 55,63; H, 6,67; N, 20,21.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50-1,69 (2H, m), 1,85-2,10 (3H, m), 3,98-4,02 (4H, m), 4,22 (2H, s), 8,30 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,51 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,63 (3H, bs).

Ejemplo 205

Diclorhidrato de 2-(aminometil)-4-isobutil-5-fenil[1,7]naftiridin-8(7H)-ona

(1) A una suspensión de ácido 3-benzoilpiridin-2-carboxílico (2,27 g, 10 mmol) en tolueno (20 ml) se agregó cloruro de tionilo (0,88 ml, 12 mmol) y la mezcla se agitó a 100 C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). La solución obtenida se agregó por goteo a (isobutilamino)-acetonitrilo (1,68 g, 15 mmol) en N,N-dimetilacetamida

(20 ml) y la mezcla se agitó a 70 C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. A una solución del residuo y anhídrido acético (1,1 ml, 12 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agregó 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (6,0 ml, 40 mmol) a 0 C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración. Los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener 7-isobutil-8-oxo-5-fenil-7,8-dihidro[1,7]naftilidin-6-carbonitrilo (2,65 g, 87,5 %) como cristales.

Punto de fusión 221-222° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{17}N_3O$

Calculado: C, 75,23; H, 5,65; N, 13,85.

Hallado: C, 75,20; H, 5,72; N, 13,85.

957

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,06 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,30-2,51 (1H, m), 4,24 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,37-7,46 (2H, m), 7,52-7,61 (4H, m), 7,72 (1H, dd, J = 1,8, 8,3 Hz), 9,01 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz).

(2) Una suspensión de 7-isobutil-8-oxo-5-fenil-7,8-dihidro[1,7]naftilidin-6-carbonitrilo (2,43 g, 8 mmol), cobalto de Raney (2,4 ml) y amoníaco acuoso al 25 % (3,2 ml) en tetrahidrofurano (100 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 5 atm y 60 C durante 3 horas. Se filtró el cobalto de Raney y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y a la solución obtenida se agregó bicarbonato de di-t-butilo (2,3 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (7-isobutil-8-oxo-5-fenil-7,8-dihidro[1,7]naftilidin-6-il)metilcarbamato de ter-

958

butilo (0,21 g, 6,4 %) como cristales.

Punto de fusión 176-177° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{29}N_3O_3$

Calculado: C, 70,74; H, 7,17; N, 10,31.

Hallado: C, 70,59; H, 7,18; N, 10,26.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9H, s), 2,23-2,32 (1H, m), 4,14 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,93 (1H, bs), 7,26-7,33 (4H, m), 7,45-7,57 (3H, m), 8,76-8,77 (1H, m).

(3) Se disolvió (7-isobutil-8-oxo-5-fenil-7,8-dihidro[1,7]naftilidin-6-il)metilcarbamato de terbutilo (0,16 g, 0,4 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los cristales obtenidos se recristalizaron a partir de metanol - acetato de etilo para obtener clorhidrato de 2-(aminometil)-4-isobutil-5-fenil[1,7]naftiridin-8(7H)-ona (0,12 g, 80,0 %) como cristales.

959

Punto de fusión 293° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,06-2,19 (1H, m), 3,91 (2H, d, J = 3,9 Hz), 4,14 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,41-7,44 (3H, m), 7,50-7,62 (3H, m), 7,71-7,76 (1H, m), 8,79 (3H, bs), 8,88-8,90 (1H, m).

Ejemplo 206

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) A una mezcla de (6-ciano-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,86 g, 2,0 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,21 g, 3,0 mmol) y etanol (20 mL) se agregó t-butóxido de potasio (0,34 g, 3,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 75-80 C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera

saturada (20 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (6 g). El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo = 1: 1 (v/v)) para obtener {6-[amino(hidroxiimino)metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il}metilcarbamato de ter-butilo (0,57 g, 62 %) como un polvo incoloro.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,38 (9H, s), 2,05-2,20 (1H, m), 3,85-4,00 (4H, s), 5,84 (2H, bs), 7,29 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,31 (1H, br), 7,35-7,55 (5H, m), 7,55 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 9,83 (1H, s).

(2) Se disolvió {6-[amino(hidroxiimino)metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il}metilcarbamato de ter-butilo (0,25 g, 0,54 mmol) en acetato de etilo (10 mL) y se agregó N,N'-carbonildiimidazol (0,26 g, 1,6 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agregaron una solución acuosa de ácido cítrico 0,1 M (25 mL) y acetato de etilo (50

961

mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico 0,1 M (25 mL), y luego salmuera saturada (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (12 g) y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de éter diisopropílico-acetato de etilo = 2: 1 (v/v) para obtener [2-isobutil-1-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]-metilcarbamato de ter-butilo (0,24 g, 93 %) como un polvo incoloro.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9H, s), 2,15-2,35 (1H, m), 4,10 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,64 (1H, br), 7,25-7,35 (3H, m), 7,45-7,60 (3H, m), 7,82 (1H, dd, J = 1,7, 8,4 Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(3) Se disolvió [2-isobutil-1-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,18 g, 0,37 mmol) en etanol (4 mL) y se agregó una solución (4 mL) de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo.

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con éter diisopropílico (2 mL) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-etanol (20: 1) para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,12 g, 80 %) como un polvo incoloro.

Análisis elemental para $C_{22}H_{22}N_4O_3$ HCl 0,5H_2O,

Calculado: C, 60,62; H, 5,55; N, 12,85.

Hallado: C, 61,01; H, 5,49; N, 12,21.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,00-2,25 (1H, m), 3,88 (2H, s), 4,08 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,35-7,45 (3H, m), 7,55-7,65 (3H, m), 7,96 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,46 (3H, br), 8,50 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Punto de fusión: 253° C (descomposición)

Ejemplo 207

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-6-(5-oxo-4,5-

dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una mezcla de {6-[amino(hidroxiimino)metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il}metilcarbamato de ter-butilo (0,50 g, 1,1 mmol), ácido acético (5 mL) y anhídrido acético (0,12 mL, 1,3 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se agregó paladio-carbón activado al 10 % (0,05 g) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y 1 atm en una atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. El material indisoluble se filtró y el solvente se evaporó. Se agregó éter diisopropílico (2 mL) al residuo para obtener diacetato de {6-[amino(imino)metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il}metilcarbamato de ter-butilo (0,92 g, 85 %) como un polvo marrón.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,38 (9H, s), 1,80 (6H, s), 2,05-2,25 (1H, m), 3,90-4,05 (4H, m), 7,23 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,30-7,45 (3H, m),

964

7,45-7,60 (3H, m), 7,76 (1H, dd, J = 1,4, 8,2 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,2 Hz), 10,59 (2H, br).

(2) Se agregó cloruro de clorocarbonilsulfenilo (0,04 mL, 0,45 mmol) a una mezcla de diacetato de {6-[amino(imino)metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il}metilcarbamato de ter-butilo (0,25 g, 0,43 mmol), carbonato de sodio (0,40 g, 3,8 mmol), agua (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) mientras se agitaba vigorosamente con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. La mezcla de reacción se agregó al ácido clorhídrico 1 N (30 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavó con ácido clorhídrico 1 N (10 mL) y luego salmuera saturada (10 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (12 g) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo = 1: 1 (v/v)) para obtener [2-isobutil-1-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-

il)-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,084 g, 39 %) como un polvo amarillo.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9H, s), 2,15-2,35 (1H, m), 4,03 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,19 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,73 (1H, br), 7,25-7,35 (3H, m), 7,50-7,60 (3H, m), 7,97 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 11,44 (1H, bs).

(3) Se disolvió [2-isobutil-1-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,050 g, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) y se agregó una solución (2 mL) de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se agregó éter diisopropílico-acetato de etilo (2: 1) al residuo para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,041 g, 94 %) como un polvo de color amarillo pálido.

Análisis elemental para $C_{22}H_{22}N_4O_2S$ HCl 0,75H_2O,

Calculado: C, 57,89; H, 5,41; N, 12,27.

Hallado: C, 57,95; H, 5,41; N, 11,58.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,00-2,20 (1H, m), 3,93 (2H, s), 4,09 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,35-7,50 (2H, m), 7,50-7,65 (3H, m), 7,86 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 1,8, 8,2 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,50 (3H, bs).

Punto de fusión: 232-237° C

Ejemplo 208

6-bromo-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-carbonitrilo

A una mezcla de ácido 2-benzoil-4-bromobenzoico (5,0 g), tolueno (65 ml) y dimetilformamida (0,1 ml) se agregó por goteo cloruro de tionilo (1,42 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 50° C durante 1,5 horas. El solvente se evaporó y se agregó tolueno (10 ml) al residuo. La mezcla se

calentó hasta aproximadamente 90° C. Se adicionó diisopropiletilamina (4,21 ml) a la solución obtenida y la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 minutos. Se agregó isobutilaminoacetonitrilo (2,75 g) y la mezcla se agitó a aproximadamente la misma temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25° C y se agregó ácido clorhídrico 1 N (50 ml) y se agitó. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera al 10 % (50 ml). El solvente se evaporó para obtener 2-benzoil-4-bromo-(N-cianometil)-N-(isobutil)benzamida. Se agregaron acetonitrilo (15 ml) y etanol (15 ml) al residuo, y se adicionaron sucesivamente anhídrido acético (1,85 ml) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (4,90 ml) por goteo a la mezcla a menos de 40 C. La mezcla de reacción se calentó a 50° C y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 25° C y se agregó agua (12,5 ml) por goteo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se lavó con etanol al 70 % para obtener el compuesto que figura en el título (5,31 g, rendimiento 85 %).

968

^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ: 1,04(6H, d, J = 6,7Hz), 2,30-2,39(1H, m), 4,15(2H, d, J = 7,5Hz), 7,39-7,44(3H, m), 7,55-7,60(3H, m), 7,76(1H, dd, J = 1,9Hz, 8,6Hz), 8,39(1H, d, J = 8,6Hz)

Ejemplo 209

3-(aminometil)-6-bromo-2-isobutil-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

Una mezcla de 6-bromo-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-carbonitrilo (16,0 g), esponja de cobalto (fabricada por Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.; marca registrada: ODHT-60) (4 ml), hidróxido de amonio al 25 % (2 ml) y tetrahidrofurano (80 ml) se agitó a 60° C a a 1 MPa de presión de hidrógeno durante 4 horas y se filtró el catalizador. El solvente se evaporó y acetonitrilo (48 ml) se agregó al residuo. La mezcla se calentó a aproximadamente 70° C. La solución obtenida se enfrió a 25° C para obtener cristales, y se agregó agua (80

ml) por goteo. La mezcla obtenida se enfrió a aproximadamente 5° C y la mezcla se agitó durante una hora. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (14,8 g, rendimiento 91,4 %).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00(6H, d, J = 6,7Hz), 1,10(2H, br), 2,25(1H, m), 3,65(2H, s), 4,20(2H, d J = 7,4Hz), 7,07(1H, d, J = 1,9Hz), 7,08-7,28(2H, m), 7,45-7,54(4H, m), 8,32(1H, d, J = 8,6Hz)

Ejemplo 210

3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-6-carbonitrilo

Una mezcla de 3-(aminometil)-6-bromo-2-isobutil-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (15,0 g), cianuro de cinc (2,74 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,35 g), N-metilpirrolidona (75 ml) y agua (0,75 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a una temperatura interna de 54-56° C. A la mezcla de reacción se agregó

970

por goteo cloruro de amonio saturado acuoso-hidróxido de amonio al 25 %-agua (4: 1: 4, 37,5 ml) durante 30 minutos a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante una hora y a menos de 5° C durante una hora. Los cristales obtenidos se recolectaron por filtración y se suspendieron en acetonitrilo (105 ml). La suspensión se disolvió a 80° C. A la solución obtenida se agregó carbón activado (0,75 g) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El carbón activado se filtró y se lavó con acetonitrilo (15 ml). El filtrado se combinó y se enfrió a 25° C para obtener cristales. Se agregó agua (120 ml) por goteo y la mezcla obtenida se enfrió hasta 5° C y se agitó durante una hora. Los cristales obtenidos se recolectaron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (9,6 g, rendimiento 74,5 %).

^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ: 1,01(6H, d, J = 6,8Hz), 1,13(2H, br), 2,22-2,31(1H, m), 3,69(2H, s), 4,23(2H, d, J = 7,5Hz), 5,55-5,95(2H, br), 7,24-7,28(3H, m), 7,50-7,56(3H, m), 7,61(1H, dd, J = 1,5Hz, 8,3Hz), 8,55(1H, d, J = 8,3Hz)

Ejemplo 211

3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-6-carboxamida 1/2 solvato de dimetilsulfóxido

Una mezcla de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-6-carbonitrilo (20,0 g), solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (6 ml), dimetilsulfóxido (100 ml) y agua (40 ml) se agitó a una temperatura interna de 85° C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 40° C, se enfrió a no más de 5° C y se agitó durante una hora. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se lavó dos veces con agua (40 ml) para obtener el compuesto que figura en el título (21,7 g) como cristales de color amarillo pálido.

^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ: 1,01(6H, d, J = 6,7Hz), 2,20-2,32(1H, m), 2,62(6H, s; DMSO), 3,68(2H, s), 4,24(2H, d, J = 7,4Hz), 5,55-5,95(2H, br), 7,25-

7,30(2H, m), 7,39(1H, d, J = 1,6Hz), 7,45-7,55(3H, m), 7,79(1H, dd, J = 1,5Hz, 8,3Hz), 8,54(1H, d, J = 8,3Hz)

Ejemplo 212

3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-6-carboxamida

Una mezcla de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-6-carboxamida (10 g), metanol (40 ml) y ácido clorhídrico 1 N (20 ml) se calentó a 60° C. Se agregó ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 7 ml) a la mezcla de reacción a aproximadamente la misma temperatura para ajustar el pH a 2,0, y se agregó carbón activado (0,5 g). La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 minutos y se filtró el carbón activado. La solución obtenida se lavó con metanol-agua (2: 1) (10 ml) y se volvió a calentar a aproximadamente 60° C con agitación. Se agregó hidróxido de amonio al 5 % a la mezcla de reacción manteniendo la misma temperatura para ajustar el pH a 7,3, y se agregó agua (10 ml) por goteo. La

mezcla obtenida se enfrió hasta 25° C, se enfrió con hielo y se agitó a aproximadamente 5° C durante una hora. Los cristales precipitados (8,48 g) se recolectaron por filtración, se suspendieron en acetato de etilo (85 ml) y se agitaron a aproximadamente 75° C durante 2 horas. Se dejó enfriar la mezcla obtenida durante una hora, se enfrió con hielo y se agitó a aproximadamente 5° C durante una hora. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo previamente enfriado (17 ml) para obtener el compuesto que figura en el título como cristales (8,02 g).

Datos de difracción de cristales por rayos X en polvos

Ángulo de difracción: 2θ(°)	Intervalo: valor d (angstrom)
8,96	9,86
13,7	6,46
15,9	5,56
16,6	5,34
22,8	3,89
24,4	3,65
24,7	3,60

974

25,3	3,52
25,7	3,46

Ejemplo 213

7-(aminometil)-6-isobutil-8-fenil[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-ona

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el método similar al del ejemplo 106.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,32 (2H, br), 2,26 (1H, m), 3,64 (2H, s), 4,19 (2H, d, J = 7,6Hz), 6,00 (2H, s), 6,29 (1H, s), 7,23-7,28 (2H, m), 7,40-7,54 (3H, m), 7,83 (1H, s).

Ejemplo 214

Clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

(1) Una solución de [6-(aminocarbotioil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,76 g, 3 mmol) y 2-cloroacetato de etilo (0,99 g, 6 mmol) en etanol (20 ml) se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-[3-({[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}metil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (1,46 g, 69,9 %) como cristales.

Punto de fusión 157-158° C.

Análisis elemental para $C_{42}H_{39}N_3O_5S$

Calculado: C, 72,29; H, 5,63; N, 6,02.

Hallado: C, 72,12; H, 5,69; N, 5,79.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,12-2,29 (1H, m), 2,69 (3H, s),

4,08 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,21 (1H, t, J = 6,9 Hz), 4,26 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,33 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,44 (2H, d, J = 6,9 Hz), 5,23 (1H, bs), 7,26-7,45 (7H, m), 7,51-7,60 (5H, m), 7,75 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) A una solución de 2-[3-({[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}metil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (1,40 g, 2 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agregó piridina (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (0,69 ml, 3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,88 g, 76,5 %) como cristales.

Punto de fusión 201-202° C.

Análisis elemental para $C_{30}H_{37}N_3O_5S$

Calculado: C, 66,76; H, 6,48; N, 7,30.

Hallado: C, 66,85; H, 6,56; N, 7,27.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,44 (9H, s), 2,18-2,32 (1H, m), 2,71 (3H, s), 4,19 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,33 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,69 (1H, bs), 7,28-7,34 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,51-7,62 (3H, m), 8,00 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(3) Se disolvió 2-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-4-metil-1,3-tiazol-5-

978

carboxilato de etilo (0,14 g, 0,5 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,11 g, 91,7 %) como cristales.

Punto de fusión 286-287° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{30}N_3O_3ClS$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 62,78; H, 5,95; N, 8,13.

Hallado: C, 62,94; H, 6,35; N, 8,11.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,02-2,21 (1H, m), 2,63 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,28 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,44-7,52 (3H, m), 7,61-7,65 (3H, m), 8,14 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,59 (3H, bs).

Ejemplo 215

Clorhidrato de ácido 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(1) A una solución de 2-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,69 g, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y etanol (10 ml) se agregó solución de hidróxido de sodio 1 N (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener ácido 2-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-4-metil-1,3-

tiazol-5-carboxílico (0,61 g, 93,8 %) como cristales.
Punto de fusión 184-186° C.
Análisis elemental para $C_{30}H_{33}N_3O_5S$
Calculado: C, 65,79; H, 6,07; N, 7,67.
Hallado: C, 65,60; H, 6,23; N, 7,46.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,50 (9H, s), 2,14-2,28 (1H, m), 2,67 (3H, s), 4,08 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,17 (2H, s), 5,84 (1H, bs), 7,38-7,44 (2H, m), 7,51-7,71 (5H, m), 8,28 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Se disolvió ácido 2-(3-{[(terbutoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (0,17 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener clorhidrato de ácido 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-

carboxílico (0,12 g, 92,3 %) como cristales.

Punto de fusión 239-241° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{26}N_3O_3ClS\ H_2O$

Calculado: C, 59,82; H, 5,62; N, 8,37.

Hallado: C, 59,64; H, 5,46; N, 8,08.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,02-2,21 (1H, m), 2,61 (3H, s), 3,91 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44-7,49 (3H, m), 7,61-7,66 (3H, m), 8,12 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,64 (3H, bs).

Ejemplo 216

Clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida

(1) Una solución de ácido 2-(3-{[(terbutoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (0,44 g, 0,8 mmol), clorhidrato de 1-etil-

3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,31 g, 1,6 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,24 g, 1,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener {6-[5-(aminocarbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,38 g, 86,4 %) como cristales.

Punto de fusión 227-228° C.

Análisis elemental para $C_{30}H_{34}N_4O_4S$

Calculado: C, 65,91; H, 6,27; N, 10,25.

Hallado: C, 65,70; H, 6,19; N, 10,35.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,45 (9H, s), 2,12-2,31 (1H, m), 2,66 (3H, s), 4,08 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,00 (1H, bs), 5,84 (2H, bs), 7,31-7,37 (3H, m), 7,52-7,61 (3H, m),

7,92 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Se disolvió {6-[5-(aminocarbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,14 g, 0,25 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró a presión reducida, y los cristales resultantes se recristalizaron a partir de metanol - acetato de etilo para obtener clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (0,11 g, 91,7 %) como cristales.
Punto de fusión 222-224° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,02-2,21 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,89 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,42-7,49 (3H, m), 7,61-7,78 (5H, m), 8,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,54 (3H, bs).

Ejemplo 217

Clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

(1) Una solución de {6-[5-(aminocarbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,16 g, 0,3 mmol) y cloruro cianúrico (0,17 g, 0,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mmol) se agitó a 0° C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-(5-ciano-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,15 g, 93,8 %) como cristales.

Punto de fusión 209-211° C.

935

Análisis elemental para $C_{30}H_{32}N_4O_3S$

Calculado: C, 68,16; H, 6,10; N, 10,60.

Hallado: C, 68,17; H, 5,99; N, 10,70.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,04 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9H, s), 2,14-2,36 (1H, m), 2,61 (3H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,23 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,63 (1H, bs), 7,27-7,32 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,53-7,60 (3H, m), 7,97 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Se disolvió [6-(5-ciano-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,21 g, 0,4 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (0,11 g, 91,7 %) como cristales.

Punto de fusión 284-285° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{25}N_4OClS$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 63,95; H, 5,47; N, 11,93.

Hallado: C, 64,00; H, 5,45; N, 11,73.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,06-2,21 (1H, m), 2,54 (3H, s), 3,89 (2H, s), 4,11 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,44-7,49 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,60-7,63 (3H, m), 8,11 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,63 (3H, bs).

Ejemplo 218

Clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

(1) Una solución de [6-(aminocarbotioil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2,33 g, 4 mmol) y 2-cloroacetato de etilo (1,32 g, 8 mmol) en etanol (20 ml) se mantuvo a reflujo con

calentamiento durante 10 horas. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-[4-butoxi-3-({[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}metil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (1,81 g, 65,3 %) como cristales.

Punto de fusión 203-204° C.

Análisis elemental para $C_{40}H_{43}N_3O_6S$

Calculado: C, 69,24; H, 6,25; N, 6,06.

Hallado: C, 69,08; H, 6,11; N, 5,99.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,58-1,75 (2H, m), 1,84-1,97 (2H, m), 2,04-2,23 (1H, m), 2,81 (3H, s), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,23 (1H, t, J = 6,8 Hz), 4,39 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,49 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,59 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,29 (1H, bs), 7,28-7,43 (4H, m), 7,60 (2H, d,

J = 7,4 Hz), 7,75 (2H, d, J = 7,0 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,24 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) A una solución de 2-[4-butoxi-3-({[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}metil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (1,73 g, 2,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agregó pirrolidina (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), y se agregó bicarbonato de di-t-butilo (0,9 ml, 3,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice para obtener 2-(4-butoxi-3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (1,15 g, 80,4 %) como cristales.

Punto de fusión 145,5-147° C.

Análisis elemental para $C_{30}H_{41}N_3O_6S$

Calculado: C, 63,02; H, 7,23; N, 7,35.

Hallado: C, 63,00; H, 7,30; N, 7,28.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,08 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,47 (9H, s), 1,57-1,76 (2H, m), 1,85-1,99 (2H, m), 2,08-2,24 (1H, m), 2,81 (3H, s), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,54 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,87 (1H, bs), 8,05 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 8,26 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(3) Se disolvió 2-(4-butoxi-3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,17 g, 0,3 mmol) en una

solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,14 g, 93,3 %) como cristales. Punto de fusión 250-254° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{34}N_3O_4ClS$

Calculado: C, 59,10; H, 6,75; N, 8,27.

Hallado: C, 58,90; H, 6,84; N, 8,25.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,57-1,76 (2H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 1,00-2,18 (1H, m), 2,74 (3H, s), 3,97-4,00 (4H, m), 4,21 (2H, s), 4,33 (2H, q, J = 7,0 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,32 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,67 (3H, bs).

Ejemplo 219

Clorhidrato de ácido 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(1) A una solución de 2-(4-butoxi-3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,91 g, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y etanol (5 ml) se agregó solución de hidróxido de sodio 1 N (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener ácido 2-(4-butoxi-3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (0,78 g, 89,7 %) como cristales.
Punto de fusión 107-109° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{37}N_3O_6S$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 60,85; H, 6,93; N, 7,60.

Hallado: C, 60,73; H, 6,92; N, 7,41.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,11 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,52 (9H, s), 1,60-1,78 (2H, m), 1,87-2,01 (2H, m), 2,04-2,21 (1H, m), 2,82 (3H, s), 3,89-3,98 (4H, m), 4,54 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,71 (1H, bs), 7,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,10 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 8,3 Hz).

(2) Se disolvió ácido 2-(4-butoxi-3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (0,16 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener clorhidrato de ácido 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-

carboxílico (0,13 g, 92,9 %) como cristales.

Punto de fusión 275-276° C.

Análisis elemental calculado para $C_{23}H_{30}N_3O_4ClS$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 57,01; H, 6,34; N, 8,67.

Hallado: C, 57,03; H, 6,28; N, 8,51.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,59-1,72 (2H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 1,99-2,16 (1H, m), 2,72 (3H, s), 3,98-4,06 (4H, m), 4,21 (2H, s), 8,18 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,31 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,65 (3H, bs).

Ejemplo 220

Clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida

(1) Una solución de ácido 2-(4-butoxi-3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (0,60 g, 1,1 mmol), clorhidrato de 1-etil-

3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,42 g, 2,2 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,33 g, 2,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener {6-[5-(aminocarbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,58 g, 96,7 %) como cristales.

Punto de fusión 233,5-234° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{38}N_4O_4S$

Calculado: C, 61,97; H, 7,06; N, 10,32.

Hallado: C, 61,95; H, 7,07; N, 10,19.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 (9H, s), 1,55-1,71 (2H, m), 1,80-1,98 (2H, m), 2,05-2,24 (1H, m), 2,78 (3H, s), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,99 (2H, d, J = 7,4 Hz),

995 1000

4,53 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,05 (1H, bs), 5,94 (2H, bs), 7,98 (1H, dd, J = 1,6, 8,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,42 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) Se disolvió {6-[5-(aminocarbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,22 g, 0,4 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (0,18 g, 94,7 %) como cristales.

Punto de fusión 270-271° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{31}N_4O_3ClS$

Calculado: C, 57,67; H, 6,52; N, 11,70.

Hallado: C, 57,37; H, 6,46; N, 11,62.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,05

(3H, t, J = 7,1 Hz), 1,56-1,74 (2H, m), 1,82-2,18 (3H, m), 2,67 (3H, s), 3,97-4,00 (4H, m), 4,21 (2H, s), 7,77 (2H, bs), 8,27 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,39 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,66 (3H, bs).

Ejemplo 221

Clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

(1) Una solución de {6-[5-(aminocarbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,33 g, 0,6 mmol) y cloruro cianúrico (0,33 g, 1,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mmol) se agitó durante 1 hora 0° C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de

gel de sílice para obtener [4-butoxi-6-(5-ciano-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,25 g, 80,6 %) como cristales.

Punto de fusión 148,5-149,5° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{36}N_4O_4S$

Calculado: C, 64,10; H, 6,92; N, 10,68.

Hallado: C, 64,04; H, 6,96; N, 10,63.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,08 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9H, s), 1,57-1,75 (2H, m), 1,84-1,98 (2H, m), 2,08-2,28 (1H, m), 2,72 (3H, s), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,01 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,54 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,80 (1H, bs), 8,02 (1H, dd, J = 1,8, 8,2 Hz), 8,24 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(2) Se disolvió [4-butoxi-6-(5-ciano-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,21 g, 0,4 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a

temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (0,17 g, 94,4 %) como cristales.

Punto de fusión 166-168° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{29}N_4O_2ClS$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 58,77; H, 6,43; N, 11,92.

Hallado: C, 58,58; H, 6,45; N, 11,91.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,55-1,73 (2H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 1,98-2,16 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,98-4,01 (4H, m), 4,22 (2H, s), 8,17 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,69 (3H, bs).

Ejemplo 222

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-(4-amino-1,3-tiazol-2-

il)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una solución de ácido 2-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (1,60 g, 3 mmol), azida de difenilfosforilo (0,78 ml, 3,6 mmol) y trietilamina (0,50 ml, 3,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (20 ml) y se mantuvo a reflujo durante una hora. A la mezcla resultante se agregó 9-fluorenilmetanol (0,88 g, 4,5 mmol), y la mezcla se agitó a 100° C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-

1000

1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-1,3-tiazol-4-ilcarbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,12 g, 51,4 %) como una sustancia sólida amorfa.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9H, s), 2,19-2,32 (1H, m), 4,07 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,11-4,22 (3H, m), 4,45 (2H, s), 4,63 (1H, bs), 7,24-7,56 (13H, m), 7,77 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,97 (1H, bs), 8,47 (1H, d, J = 7,8 Hz).

(2) A una solución de 2-(3-{[(terbutoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-1,3-tiazol-4-ilcarbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,09 g, 1,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agregó pirrolidina (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-(4-amino-1,3-tiazol-2-il)-2-isobutil-

1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,59 g, 78,7 %) como cristales.

Punto de fusión 195-196° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{32}N_4O_3S$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 66,05; H, 6,43; N, 11,00.

Hallado: C, 66,20; H, 6,54; N, 10,96.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 1,98-2,35 (1H, m), 4,08 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,21 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,58 (1H, bs), 5,95 (1H, s), 7,27-7,31 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,48-7,59 (3H, m), 7,91 (1H, dd, J = 1,6, 8,2 Hz), 8,47 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(3) Se disolvió [6-(4-amino-1,3-tiazol-2-il)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,14 g, 0,5 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo

se cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener diclorhidrato de 3-(aminometil)-6-(4-amino-1,3-tiazol-2-il)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,13 g, 92,9 %) como cristales.
Punto de fusión 230 C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,99-2,21 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 8,2 Hz), 5,48 (3H, bs), 7,10 (1H, s), 7,16-7,62 (6H, m), 8,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,67 (3H, bs).

Ejemplo 223

Clorhidrato de N-{2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-il}acetamida

(1) Una solución [6-(4-amino-1,3-tiazol-2-il)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,20 g, 0,4 mmol) y cloruro de acetilo (0,04 ml, 0,6 mmol) en

N,N-dimetilacetamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener {6-[4-(acetilamino)-1,3-tiazol-2-il]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,18 g, 85,7 %) como cristales.

Punto de fusión 227-228° C.

Análisis elemental para $C_{30}H_{34}N_4O_4S$

Calculado: C, 65,91; H, 6,27; N, 10,25.

Hallado: C, 65,66; H, 6,44; N, 10,17.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,47 (9H, s), 2,18-2,39 (4H, m), 4,10 (2H, bs), 4,19 (2H, bs), 7,06-7,38 (4H, m), 7,41-7,56 (3H, m), 7,61 (1H, s), 8,13 (1H, bs), 8,69 (1H, bs).

(2) Se disolvió {6-[4-(acetilamino)-1,3-tiazol-2-il]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-

1004

isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,14 g, 0,25 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener clorhidrato de N-{2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,3-tiazol-4-il}acetamida (0,11 g, 91,7 %) como cristales.

Punto de fusión 242-244° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{27}N_4O_2ClS\ 2H_2O$

Calculado: C, 57,85; H, 6,02; N, 10,79.

Hallado: C, 57,70; H, 5,69; N, 10,69.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,18 (4H, m), 3,86 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,45-7,48 (3H, m), 7,54-7,66 (4H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,65 (3H, bs), 11,03 (1H, s).

Ejemplo 224

1005

Clorhidrato de 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi}-2-metilpropanoato de metilo

(1) A una solución de [6-hidroxi-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,42 g, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agregó hidruro de sodio (48 mg, 1,2 mmol) (60 % en aceite). La mezcla resultante se agitó a 0 C durante 10 minutos. A la mezcla se agregó 2-bromoisobutirato de metilo (0,22 g, 1,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-[(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)oxi]-2-metilpropanoato de metilo (0,31 g, 59,6 %) como cristales.

Punto de fusión 207-209° C.

1006

Análisis elemental para $C_{30}H_{38}N_2O_6$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 68,35; H, 7,36; N, 5,31.

Hallado: C, 68,39; H, 7,54; N, 5,31.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9H, s), 1,51 (6H, s), 2,11-2,31 (1H, m), 3,53 (3H, s), 4,04 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,18 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,42 (1H, bs), 6,14 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,19-7,24 (2H, m), 7,46-7,57 (3H, m), 8,35 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Se disolvió 2-[(3-{[(terbutoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)oxi]-2-metilpropanoato de metilo (0,16 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi}-2-

1007

metilpropanoato de metilo (0,10 g, 71,4 %) como cristales.

Punto de fusión 236-237° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{31}N_2O_4Cl$ $1,25H_2O$

Calculado: C, 62,36; H, 7,01; N, 5,82.

Hallado: C, 62,32; H, 6,73; N, 5,58.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (6H, s), 1,99-2,18 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,84 (2H, s), 4,05 (2H, d, J = 7,0 Hz), 5,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,34-7,39 (2H, m), 7,55-7,62 (3H, m), 8,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,57 (3H, bs).

Ejemplo 225

Clorhidrato de ácido 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi}-2-metilpropanoico

(1) A una solución de 2-[(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-

1,2-dihidro-6-isoquinolinil)oxi]-2-metilpropanoato de metilo (0,37 g, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se agregó una solución de hidróxido de sodio 1 N (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se cristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener ácido 2-[(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)oxi]-2-metilpropanoico (0,32 g, 91,4 %) como cristales.

Punto de fusión 219-220 C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{36}N_2O_6$

Calculado: C, 68,48; H, 7,13; N, 5,51.

Hallado: C, 68,48; H, 7,19; N, 5,28.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9H, s), 1,59 (6H, s), 2,16-2,32 (1H, m), 4,07 (2H, d,

1009

J = 7,4 Hz), 4,19 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,58 (1H, bs), 6,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,14-7,22 (2H, m), 7,41-7,56 (3H, m), 8,30 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Se disolvió ácido 2-[(3-{[(terbutoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)oxi]-2-metilpropanoico (0,13 g, 0,25 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener clorhidrato de ácido 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi}-2-metilpropanoico (0,10 g, 90,9 %) como cristales.

Punto de fusión 256-257° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{29}N_2O_4Cl$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 63,50; H, 6,66; N, 6,17.

Hallado: C, 63,25; H, 6,66; N, 5,86.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (6H, s), 1,99-2,14 (1H, m), 3,86 (2H, s), 4,03 (2H, d, J = 6,9 Hz), 6,17 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 2,2, 8,7 Hz), 7,34-7,37 (2H, m), 7,49-7,58 (3H, m), 8,22 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,49 (3H, bs).

Ejemplo 226

Clorhidrato de 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi}-2-metilpropanamida

(1) Una solución de ácido 2-[(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)oxi]-2-metilpropanoico (0,20 g, 0,4 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,15 g, 0,8 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener [6-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxoetoxi)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,19 g, 95,0 %) como cristales.

Punto de fusión 219-220 C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{37}N_3O_5$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 68,01; H, 7,38; N, 8,21.

Hallado: C, 68,04; H, 7,46; N, 7,97.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,42 (9H, s), 1,46 (6H, s), 2,12-2,31 (1H, m), 4,05 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,45 (1H, bs), 5,36 (1H, bs), 6,34 (1H, bs), 6,39 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,48-7,58 (3H, m), 8,39 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Se disolvió [6-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxoetoxi)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,15 g,

0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener clorhidrato 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi}-2-metilpropanamida (0,12 g, 92,3 %) como cristales.

Punto de fusión 182-184° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{30}N_3O_3Cl$ AcOEt

Calculado: C, 63,21; H, 7,20; N, 7,90.

Hallado: C, 63,31; H, 7,47; N, 8,11.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,38 (6H, s), 1,99-2,18 (1H, m), 3,85 (2H, s), 4,04 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,27 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,17 (1H, bs), 7,34-7,38 (2H, m), 7,44 (1H, bs), 7,54-7,61 (3H, m), 8,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,55 (3H, bs).

Ejemplo 227

Clorhidrato de 6-acetil-3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una solución de ácido 4-butoxi-3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil} -2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (4,46 g, 10 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (1,17 g, 12 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,30 g, 12 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1,84 g, 12 mmol) y trietilamina (1,7 ml, 12 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener (4-butoxi-2-isobutil-6-{[metoxi(metil)amino]carbonil}-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (4,15 g, 84,9 %) como cristales.

Punto de fusión 142-143° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{39}N_3O_6$

Calculado: C, 63,78; H, 8,03; N, 8,58.

Hallado: C, 63,59; H, 8,10; N, 8,58.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,47 (9H, s), 1,48-1,62 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 2,12-2,26 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,88 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,01 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,74 (1H, bs), 7,74 (1H, dd, J = 1,4, 8,6 Hz), 7,99 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) A una solución de (4-butoxi-2-isobutil-6-{[metoxi(metil)amino]carbonil}-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,49 g, 1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agregó una solución de bromuro de metilmagnesio 1 N - tetrahidrofurano (5 ml) a 0 C. La mezcla se agitó a 0 C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (6-acetil-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,37 g, 84,1 %) como cristales.

Punto de fusión 161-162° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{36}N_2O_5$

Calculado: C, 67,54; H, 8,16; N, 6,30.

Hallado: C, 67,30; H, 8,14; N, 6,21.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,47 (9H, s), 1,53-1,72 (2H, m), 1,82-1,97 (2H, m), 2,12-2,25 (1H, m), 2,71 (3H, s), 3,90 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,01 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,54 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,78 (1H, bs), 8,01 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(3) Se disolvió (6-acetil-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,13 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La

solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 6-acetil-3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (0,10 g, 90,9 %) como cristales.

Punto de fusión 171,5-173° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{29}N_2O_3Cl$

Calculado: C, 63,06; H, 7,67; N, 7,35.

Hallado: C, 62,77; H, 7,77; N, 7,26.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,52-1,70 (2H, m), 1,84-2,16 (3H, m), 2,72 (3H, s), 3,92-4,01 (4H, m), 4,20 (2H, s), 8,12 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,26 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,70 (3H, bs).

Los compuestos de los siguientes ejemplos 228 a 252 se sintetizaron de acuerdo con el método similar al del ejemplo 214 (2) a partir de los intermediarios de N-Boc.

1017

Ejemplo 228

Clorhidrato de ácido (E)-3-[3-(aminometil)-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenoico

Punto de fusión 268-270 C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{24}N_2O_3Cl_2$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 60,53; H, 5,52; N, 6,14.

Hallado: C, 60,49; H, 5,75; N, 5,81.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,04-2,18 (1H, m), 3,86 (2H, s), 4,07 (2H, d, J = 6,6 Hz), 6,52 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,09 (1H, s), 7,44 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,53 (3H, bs).

Ejemplo 229

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(4-clorofenil)-2-

isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo

Punto de fusión 177-179° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{24}N_2O_3Cl_2$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 60,07; H, 5,61; N, 6,37.

Hallado: C, 60,00; H, 5,89; N, 6,24.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,02-2,18 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,88 (2H, s), 4,08 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (3H, bs).

Ejemplo 230

Clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico

Punto de fusión 263-265° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,18 (1H, m), 3,88 (2H, s), 4,08 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 1,4, 8,2 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,46 (3H, bs).

Ejemplo 231

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarbotioamida

Punto de fusión 257-259° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{24}N_3OClS$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 61,37; H, 6,13; N, 10,22.

Hallado: C, 61,04; H, 5,99; N, 9,85.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,18 (1H, m), 3,88 (2H, s), 4,06 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,37-7,43 (3H, m), 7,56-7,59 (3H, m), 7,85 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (3H, bs), 9,67 (1H, bs), 10,02 (1H, bs).

1020

Ejemplo 232

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-(benciloxi)-4-(4-clorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona

Punto de fusión 162-164° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{28}N_2O_3Cl_2$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 66,46; H, 5,89; N, 5,74.

Hallado: C, 66,26; H, 5,87; N, 5,49.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,98-2,13 (1H, m), 3,82 (2H, s), 4,03 (2H, d, J = 7,0 Hz), 5,04 (2H, s), 6,26 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,23-7,59 (8H, m), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,52 (3H, bs).

Ejemplo 233

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(4-clorofenil)-6-hidroxi-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona

1021

Punto de fusión 247-249° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,99-2,13 (1H, m), 3,82 (2H, s), 3,99 (2H, d, J = 7,4 Hz), 6,19 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,42 (3H, bs), 10,30 (1H, s).

Ejemplo 234

Clorhidrato de ácido (E)-3-[3-(aminometil)-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenoico

Punto de fusión 230-231° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{27}N_2O_3Cl$ H_2O

Calculado: C, 64,78; H, 6,57; N, 6,30.

Hallado: C, 64,73; H, 6,63; N, 5,86.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,06-2,18 (1H, m), 2,45 (3H, s), 3,89 (2H, s), 4,07

(2H, d, J = 6,6 Hz), 6,47 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,05 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,49 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 1,2, 8,1 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,50 (3H, bs).

Ejemplo 235

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo

Punto de fusión 254-256° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{27}N_2O_3Cl$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 65,86; H, 6,61; N, 6,68.

Hallado: C, 66,03; H, 6,67; N, 6,50.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,06-2,16 (1H, m), 2,45 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,89 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,31 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,41 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,57 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,57

1023

(3H, bs).

Ejemplo 236

Clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico

Punto de fusión 259-261° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{25}N_2O_3Cl$ $0,75H_2O$

Calculado: C, 63,76; H, 6,45; N, 6,76.

Hallado: C, 63,66; H, 6,49; N, 6,50.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,14 (1H, m), 2,45 (3H, s), 3,89 (2H, s), 4,09 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,31 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (3H, bs).

Ejemplo 237

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-

oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarbotioamida

Punto de fusión 200-202° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,88 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49-1,67 (2H, m), 1,79-2,08 (3H, m), 3,95-4,01 (4H, m), 4,19 (2H, bs), 7,98 (1H, dd, J = 1,5, 8,5 Hz), 8,20 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,51 (3H, bs), 9,87 (1H, bs), 10,20 (3H, bs).

Ejemplo 238

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-(benciloxi)-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1(2H)-isoquinolinona

Punto de fusión 244-246° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{31}N_2O_2Cl$

Calculado: C, 72,63; H, 6,75; N, 6,05.

Hallado: C, 72,31; H, 6,84; N, 5,93.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz),

1,98-2,18 (1H, m), 2,43 (3H, s), 3,84 (2H, s), 4,02 (2H, d, J = 7,4 Hz), 5,01 (2H, s), 6,31 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,18-7,38 (10H, m), 8,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,45 (3H, bs).

Ejemplo 239

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-hidroxi-2-isobutil-4-(4-metilfenil)-1(2H)-isoquinolinona

Punto de fusión 255-256° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,99-2,13 (1H, m), 2,42 (3H, s), 3,83 (2H, s), 4,02 (2H, d, J = 7,4 Hz), 6,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,50 (3H, bs), 10,27 (1H, s).

Ejemplo 240

Clorhidrato de ácido (E)-3-[3-(aminometil)-4-(4-

fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-2-propenoico

Punto de fusión 255-256° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,18 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,08 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,50 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,07 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,36-7,48 (4H, m), 7,55 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 1,2, 8,0 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,59 (3H, bs).

Ejemplo 241

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-(benciloxi)-4-(4-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona

Punto de fusión 226-227° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{28}N_2O_2ClF$

Calculado: C, 69,44; H, 6,04; N, 6,00.

Hallado: C, 69,44; H, 5,89; N, 6,12.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,14 (1H, m), 3,83 (2H, s), 4,04 (2H, d, J = 7,4 Hz), 5,04 (2H, s), 6,26 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,23-7,44 (10H, m), 8,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,56 (3H, bs).

Ejemplo 242

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona

Punto de fusión 249-251° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{22}N_2O_2ClF$ 1,5H_2O

Calculado: C, 59,48; H, 6,24; N, 6,94.

Hallado: C, 59,21; H, 5,99; N, 6,68.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,98-2,16 (1H, m), 3,82 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,03 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,19 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,98 (1H, bs), 7,01 (1H, d, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,34-7,48 (4H, m), 8,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,61 (3H, bs).

1028

Ejemplo 243

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo

Punto de fusión 177-179° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{24}N_2O_3ClF$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 61,75; H, 5,89; N, 6,55.

Hallado: C, 61,55; H, 6,04; N, 6,34.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,04-2,18 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,89 (2H, s), 3,89 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,27-7,47 (3H, m), 7,51 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,62-7,70 (1H, m), 8,08 (1H, dd, J = 1,3, 8,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,59-8,67 (3H, m).

Ejemplo 244

Clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico

Punto de fusión 252-254° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{22}N_2O_3ClF$ 0,75H_2O

Calculado: C, 60,29; H, 5,66; N, 6,70.

Hallado: C, 60,29; H, 5,97; N, 6,53.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,18 (1H, m), 3,89 (2H, bs), 4,04-4,17 (2H, m), 7,27-7,52 (4H, m), 7,60-7,71 (1H, m), 8,06 (1H, dd, J = 1,2, 8,4 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,63 (3H, bs).

Ejemplo 245

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-(benciloxi)-4-(3-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona

Punto de fusión 178-180 C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{28}N_2O_2ClF$ 0,25H_2O

Calculado: C, 68,78; H, 6,09; N, 5,94.

Hallado: C, 68,57; H, 6,20; N, 5,84.

1030

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,11 (1H, m), 3,77-3,90 (2H, m), 3,96-4,13 (2H, m), 5,04 (2H, s), 6,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,16-7,43 (9H, m), 7,57-7,65 (1H, m), 8,25 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,60 (3H, bs).

Ejemplo 246

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(3-fluorofenil)-6-hidroxi-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona

Punto de fusión 226-227° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{22}N_2O_2ClF$ 1,5H_2O

Calculado: C, 59,48; H, 6,24; N, 6,94.

Hallado: C, 59,28; H, 6,09; N, 6,85.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,98-2,12 (1H, m), 3,82 (2H, bs), 3,92-4,14 (2H, m), 6,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,20-7,41 (3H, m), 7,56-7,67 (1H, m), 8,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,60 (3H, bs).

Ejemplo 247

Clorhidrato de {[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi}acetato de metilo

Punto de fusión 228-229° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{27}N_2O_4Cl$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 63,44; H, 6,37; N, 6,43.

Hallado: C, 63,53; H, 6,27; N, 6,30.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,18 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,86 (2H, s), 4,04 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,71 (2H, s), 6,13 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,34-7,39 (2H, m), 7,54-7,60 (3H, m), 8,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,47 (3H, bs).

Ejemplo 248

Clorhidrato de ácido {[3-(aminometil)-2-isobutil-1-

oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi}acético

Punto de fusión 255-257° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{25}N_2O_4Cl$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 62,04; H, 6,15; N, 6,58.

Hallado: C, 62,15; H, 6,28; N, 6,36.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,18 (1H, m), 3,86 (2H, s), 4,05 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,61 (2H, s), 6,20 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,35-7,40 (2H, m), 7,52-7,63 (3H, m), 8,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,55 (3H, bs).

Ejemplo 249

Clorhidrato de {[3-(aminometil)-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo

Punto de fusión 243-245° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{24}N_2O_3ClF$ $1,0H_2O$

Calculado: C, 63,23; H, 6,27; N, 6,70.

Hallado: C, 63,08; H, 5,89; N, 6,46.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,94 (3H, d, J = 5,7 Hz), 2,04-2,18 (1H, m), 3,77-3,80 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,97-4,05 (2H, m), 4,13-4,21 (1H, m), 7,44-7,58 (4H, m), 7,64-7,72 (1H, m), 8,10 (1H, dd, J = 1,6, 8,7 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,66 (3H, bs).

Ejemplo 250

Clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico

Punto de fusión 222-224° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{22}N_2O_3ClF$ $0,75H_2O$

Calculado: C, 60,29; H, 5,66; N, 6,70.

Hallado: C, 60,37; H, 5,76; N, 6,31.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,05-2,17 (1H, m), 3,77-3,84 (1H, m), 3,95-4,22 (3H, m), 7,42-7,73 (5H, m), 8,08 (1H, dd,

154 1040

J = 1,4, 8,2 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,66 (3H, bs).

Ejemplo 251

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-(benciloxi)-4-(2-fluorofenil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona

Punto de fusión 144-145° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{28}N_2O_2ClF$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 68,13; H, 6,14; N, 5,89.

Hallado: C, 68,08; H, 6,43; N, 5,83.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,89 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,91 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,16 (1H, m), 3,69-4,18 (4H, m), 5,04 (2H, s), 6,26 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,22-7,47 (9H, m), 7,59-7,68 (1H, m), 8,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,52 (3H, bs).

Ejemplo 252

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-(2-fluorofenil)-6-

hidroxi-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona

Punto de fusión 259-260 C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{22}N_2O_2Cl$

Calculado: C, 63,74; H, 5,88; N, 7,43.

Hallado: C, 63,38; H, 5,71; N, 7,43.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,89 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,91 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,01-2,18 (1H, m), 3,68-4,16 (4H, m), 6,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,37-7,67 (4H, m), 8,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,55 (3H, bs), 10,37 (3H, bs).

Ejemplo 253

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-(benciloxi)-2-isobutil-4-(2-tienil)-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una mezcla de 6-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (10,26 g, 20 mmol), ácido 2-tiofenoborónico (3,07 g, 24 mmol), carbonato

de sodio (5,30 g, 50 mmol), tolueno (50 ml), metanol (10 ml) y agua (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en una atmósfera de argón. A la mezcla resultante se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,16 g, 1 mmol), la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 10 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (2,11 g, 23,6 %) como cristales.

Punto de fusión 143-144° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{25}NO_4S$

Calculado: C, 69,78; H, 5,63; N, 3,13.

Hallado: C, 69,77; H, 5,76; N, 3,15.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,92 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,05-2,21 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,92 (2H, d, J = 7,8 Hz),

5,02 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 1,2, 3,4 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 3,4, 5,1 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2,4, 9,1 Hz), 7,29-7,42 (5H, m), 7,46 (1H, dd, J = 1,2, 5,1 Hz), 8,39 (1H, d, J = 9,1 Hz).

(2) A una suspensión de 6-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de metilo (2,01 g, 4,5 mmol) en metanol (30 ml) se agregó una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,57 g, 13,5 mmol) en agua (10 ml). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se recristalizaron a partir de acetato de etilo - n-hexano para obtener ácido 6-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (1,71 g, 87,7 %) como cristales.

Punto de fusión 171-172° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{23}NO_4S$ $0,3H_2O$

Calculado: C, 68,41; H, 5,42; N, 3,19.

Hallado: C, 68,51; H, 5,84; N, 2,93.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,87 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,13-2,26 (1H, m), 3,89 (2H, d, J = 7,4 Hz), 5,00 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,08-7,13 (3H, m), 7,27-7,45 (5H, m), 7,46-7,48 (1H, m), 8,26 (1H, dd, J = 1,4, 9,0 Hz).

(3) A una solución de ácido 6-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (1,52 g, 3,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agregaron cloruro de oxalilo (0,37 ml, 4,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). La solución se agregó por goteo a una suspensión de tetrahidroborato de sodio (0,47 g, 12,3 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) a 0 C, y la mezcla se agitó a 0 C durante una hora. La

mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6-(benciloxi)-3-(hidroximetil)-2-isobutil-4-(2-tienil)-1(2H)-isoquinolinona (1,36 g, 92,5 %) como cristales.

Análisis elemental para $C_{25}H_{25}NO_3S$

Calculado: C, 71,57; H, 6,01; N, 3,34.

Hallado: C, 71,32; H, 6,08; N, 3,25.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,96 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,11-2,35 (1H, m), 4,18 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,53 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,94 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J = 3,5, 5,2 Hz), 7,23-7,38 (5H, m), 7,48 (1H, dd, J = 1,0, 5,2 Hz), 8,30 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(4) A una suspensión de 6-(benciloxi)-3-(hidroximetil)-2-isobutil-4-(2-tienil)-1(2H)-isoquinolinona (1,26 g, 3 mmol) en tolueno (20 ml) se

agregó cloruro de tionilo (0,44 ml, 6 mmol). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se agregó a una solución saturada de carbonato de hidrógeno sódico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 6-(benciloxi)-3-(clorometil)-2-isobutil-4-(2-tienil)-1(2H)-isoquinolinona (1,30 g, 100 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,12-2,31 (1H, m), 4,14 (2H, bs), 4,48 (2H, s), 4,99 (2H, s), 6,61 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 1,6, 3,5 Hz), 7,11-7,38 (7H, m), 7,51 (1H, dd, J = 1,6, 5,1 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(5) Una solución de 6-(benciloxi)-3-(clorometil)-2-isobutil-4-(2-tienil)-1(2H)-isoquinolinona (1,31 g, 3 mmol) y ftalimida de potasio (0,83 g, 4,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El

extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-{[6-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,42 g, 86,6 %) como una sustancia sólida amorfa.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,12-2,25 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,87 (2H, d, J = 3,2 Hz), 4,97 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 1,3, 3,5 Hz), 7,08-7,14 (2H, m), 7,28-7,39 (5H, m), 7,43 (1H, dd, J = 1,3, 5,3 Hz), 7,68-7,80 (4H, m), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz).

(6) A una suspensión de 2-{[6-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,37 g, 2,5 mmol) en etanol (20 ml) se agregó monohidrato de hidrazina (0,36 ml, 7,5 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de carbonato de

hidrógeno sódico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), y luego se agregó bicarbonato de di-t-butilo (0,69 ml, 3 mmol). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante una hora. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener [6-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (1,19 g, 92,2 %) como cristales.

Punto de fusión 176-177° C.

Análisis elemental para $C_{30}H_{34}N_2O_4S$

Calculado: C, 69,47; H, 6,61; N, 5,40.

Hallado: C, 69,44; H, 6,68; N, 5,36.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9H, s), 2,14-2,28 (1H, m), 4,05 (2H, bs), 4,30 (2H, d,

J = 5,0 Hz), 4,56 (1H, bs), 4,98 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 1,2, 3,5 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 3,5, 5,4 Hz), 7,26-7,39 (5H, m), 7,48 (1H, dd, J = 1,2, 5,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(7) Se disolvió [6-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,15 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-6-(benciloxi)-2-isobutil-4-(2-tienil)-1(2H)-isoquinolinona (0,11 g, 84,6 %) como cristales.

Punto de fusión 139-141° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{27}N_2O_2ClS$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 64,71; H, 6,08; N, 6,04.

Hallado: C, 65,01; H, 6,18; N, 5,74.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,09 (1H, m), 3,98 (2H, bs), 4,08 (2H, bs), 5,06 (2H,bs), 6,49 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,20-7,41 (8H, m), 7,85 (1H, dd, J = 1,1, 5,1 Hz), 8,23 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,59 (3H, bs).

Ejemplo 254

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-hidroxi-2-isobutil-4-(2-tienil)-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una suspensión de [6-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (1,04 g, 2 mmol) y paladio sobre carbono al 5 % (1,0 g) en etanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró el catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-

dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,82 g, 96,5 %) como cristales.

Punto de fusión 216-217° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{28}N_2O_4S$

Calculado: C, 64,46; H, 6,59; N, 6,54.

Hallado: C, 64,38; H, 6,60; N, 6,33.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,13-2,25 (1H, m), 4,04 (2H, bs), 4,30 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,57 (1H, bs), 6,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 2,8, 5,6 Hz), 7,40 (1H, bs), 7,42 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) Se disolvió [6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,15 g, 0,35 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener

clorhidrato de 3-(aminometil)-6-hidroxi-2-isobutil-4-(2-tienil)-1(2H)-isoquinolinona (0,10 g, 83,3 %) como cristales.

Punto de fusión 249-251° C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{21}N_2O_2ClS\ H_2O$

Calculado: C, 56,46; H, 6,05; N, 7,32.

Hallado: C, 56,54; H, 6,35; N, 7,06.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,12 (1H, m), 3,98 (2H, bs), 4,08 (2H, bs), 6,41 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,3, 8,6 Hz), 7,06 (1H, bs), 7,26-7,29 (2H, m), 7,82 (1H, dd, J = 2,8, 3,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,67 (3H, bs).

Ejemplo 255

Clorhidrato de 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi}acetamida

(1) Una solución de [6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,43 g, 1

1047.

mmol), y 2-ydoacetoamida (0,37 g, 2 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (0,30 ml, 2 mmol) en N,N-dimetilacetamida (10 ml) se agitó a 80 C durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,19 g, 39,6 %) como cristales.

Punto de fusión 219-221° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{31}N_3O_5S$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 61,27; H, 6,48; N, 8,57.

Hallado: C, 61,02; H, 6,38; N, 8,37.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9H, s), 2,16-2,26 (1H, m), 4,07 (2H, bs), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,39 (2H, s), 4,61 (1H, bs), 5,72 (1H, bs), 6,50 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,51 (1H, bs), 7,01 (1H, dd, J = 1,2, 3,6 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 2,5, 8,9 Hz),

7,20 (1H, dd, J = 3,6, 5,4 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 1,2, 5,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,9 Hz).

(2) Se disolvió [6-(2-amino-2-oxoetoxi)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,14 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi}acetamida (0,11 g, 91,7 %) como una sustancia sólida amorfa.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,1 (1H, m), 3,98-4,09 (4H, m), 4,41 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 2,6, 9,0 Hz), 7,26-7,30 (2H, m), 7,35 (1H, bs), 7,60 (1H, bs), 7,83 (1H, dd, J = 2,6, 4,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,63 (3H, s).

Ejemplo 256

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo

(1) A una solución de [6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (1,07 g, 2,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agregó hidruro de sodio (0,12 g, 3 mmol) (60 % en aceite) a 0 C, y luego la mezcla se agitó a 0 C durante 30 minutos. A la mezcla se agregó N-feniltrifluorometansulfonimida (1,07 g, 3 mmol), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)- 6-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-

isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (1,40 g, 100 %) como un aceite.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9H, s), 2,15-2,27 (1H, m), 4,11 (2H, bs), 4,35 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,58 (1H, bs), 7,00-7,06 (2H, m), 7,20-7,45 (2H, m), 7,53 (1H, dd, J = 1,2, 5,3 Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Una mezcla de [2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-6-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (1,40 g, 2,5 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (66 mg, 0,12 mmol), trietilamina (0,39 ml, 2,8 mmol) y acetato de paladio (27 mg, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml) se agitó a 100 C en una atmósfera de monóxido de carbono a 5 atm durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

para obtener 3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de etilo (1,02 g, 87,2 %) como cristales.

Punto de fusión 170-171° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{30}N_2O_5S$

Calculado: C, 63,81; H, 6,43; N, 5,95.

Hallado: C, 63,68; H, 6,68; N, 5,68.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,44 (9H, s), 2,17-2,31 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,34 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,64 (1H, bs), 7,05 (1H, dd, J = 1,1, 3,4 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 3,4, 5,2 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 1,1, 5,2 Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 1,3, 8,4 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 0,8, 8,4 Hz).

(3) Se disolvió 3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo (0,14 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución

se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo (0,11 g, 91,7 %) como cristales.

Punto de fusión 227-229° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{23}N_2O_3ClS$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 58,39; H, 5,76; N, 6,81.

Hallado: C, 58,28; H, 6,09; N, 6,41.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,18 (1H, m), 3,35 (2H, s), 3,84 (3H, s), 4,03 (2H, bs), 7,29-7,33 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 2,6, 4,0 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,69 (3H, bs).

Ejemplo 257

Clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico

(1) A una solución de 3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxilato de metilo (0,85 g, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se agregó solución de hidróxido de sodio 1 N (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener ácido 3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (0,79 g, 96,3 %) como cristales.

Punto de fusión 224-226° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{28}N_2O_5S$

Calculado: C, 63,14; H, 6,18; N, 6,14.

Hallado: C, 63,00; H, 6,04; N, 5,94.

1054 1060

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,49 (9H, s), 2,12-2,26 (1H, m), 4,05 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,30 (2H, d, J = 4,4 Hz), 5,61 (1H, bs), 7,09 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 3,5, 5,2 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 0,9, 5,2 Hz), 7,65 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) Se disolvió ácido 3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (0,14 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (0,10 g, 90,9 %) como cristales.

Punto de fusión 208-210 C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{21}N_2O_3ClS\ H_2O$

Calculado: C, 55,54; H, 5,64; N, 6,82.

1055

Hallado: C, 55,37; H, 5,74; N, 6,60.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,99-2,19 (1H, m), 3,33 (2H, s), 4,04 (2H, s), 7,28-7,32 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,86-7,89 (1H, m), 8,06 (1H, dd, J = 1,7, 8,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,60 (3H, bs).

Ejemplo 258

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida

(1) Una solución de ácido 3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (0,59 g, 1,3 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,50 g, 2,6 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,40 g, 2,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de

etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se recristalizaron a partir de tetrahidrofurano - éter diisopropílico para obtener [6-(aminocarbonil)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,56 g, 94,9 %) como cristales.

Punto de fusión 248-250 C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{29}N_3O_4S$

Calculado: C, 63,27; H, 6,42; N, 9,22.

Hallado: C, 62,99; H, 6,62; N, 9,00.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,46 (9H, s), 2,14-2,27 (1H, m), 4,08 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,31 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,01 (1H, bs), 6,23 (2H, bs), 7,06 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2,6, 5,2 Hz), 7,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 1,7, 8,4 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Se disolvió [6-(aminocarbonil)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-

isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,23 g, 0,5 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se cristalizaron a partir de metanol - éter dietílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida (0,18 g, 94,7 %) como cristales.

Punto de fusión 246-248° C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{22}N_3O_3ClS$ $0,75H_2O$

Calculado: C, 56,29; H, 5,84; N, 10,36.

Hallado: C, 56,19; H, 5,97; N, 10,22.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,02-2,18 (1H, m), 3,43 (2H, bs), 4,02 (2H, bs), 7,29-7,33 (2H, m), 7,61-7,63 (2H, m), 7,84-7,87 (1H, m), 8,01 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 8,19 (1H, bs), 8,35 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,60 (3H, bs).

Ejemplo 259

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-6-isoquinolincarbonitrilo

(1) Una solución de [6-(aminocarbonil)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,23 g, 0,5 mmol) y cloruro cianúrico (0,28 g, 1,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mmol) se agitó a 0 C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-ciano-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,20 g, 95,2 %) como cristales.

Punto de fusión 189-190 C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{27}N_3O_3S$

Calculado: C, 65,88; H, 6,22; N, 9,60.

1059

Hallado: C, 65,96; H, 6,14; N, 9,51.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,44 (9H, s), 2,14-2,31 (1H, m), 4,10 (2H, bs), 4,36 (2H, bs), 4,57 (1H, bs), 7,03 (1H, dd, J = 1,2, 3,6 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 3,6, 5,1 Hz), 7,46 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 1,2, 5,1 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 1,5, 8,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(2) Se disolvió [6-ciano-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,17 g, 0,4mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-(2-tienil)-1,2-dihidro-6-isoquinolincarbonitrilo (0,14 g, 93,3 %) como cristales.

Punto de fusión 202-203° C.

1060

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,06-2,16 (1H, m), 3,98-4,09 (4H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,87-7,91 (1H, m), 7,98 (1H, dd, J = 1,1, 8,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,69 (3H, bs).

Ejemplo 260

Diclorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(2-piridil)-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una solución de (6-bromo-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,48 g, 1 mmol), tri-n-butil(2-piridil)estaño (0,37 g, 1 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (58 mg, 0,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 100° C durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-(2-piridil)-

1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,36 g, 75,0 %) como cristales.

Punto de fusión 123-124° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{37}N_3O_4$

Calculado: C, 70,12; H, 7,78; N, 8,76.

Hallado: C, 69,91; H, 8,07; N, 8,71.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9H, s), 1,53-1,72 (2H, m), 1,84-1,97 (2H, m), 2,05-2,27 (1H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,01 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,55 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,82 (1H, bs), 7,28-7,37 (1H, m), 7,77-7,85 (2H, m), 8,13 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,32 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,74-8,78 (1H, m).

(2) Se disolvió [4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-(2-piridil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,31 g, 0,65 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida

1062

para obtener diclorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(2-piridil)-1(2H)-isoquinolinona (0,27 g, 93,1 %) como una sustancia sólida amorfa.

Análisis elemental para $C_{23}H_{31}N_3O_2Cl_2$ H_2O

Calculado: C, 58,72; H, 7,07; N, 8,93.

Hallado: C, 59,20; H, 7,46; N, 8,91.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,56-1,64 (2H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 1,99-2,18 (1H, m), 4,02-4,06 (4H, m), 4,23 (2H, bs), 7,73 (1H, bs), 8,27-8,28 (3H, m), 8,42-8,44 (2H, m), 8,46 (4H, bs).

Ejemplo 261

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(2-tienil)-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una solución de (6-bromo-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,48 g, 1 mmol), tri-n-butil(2-tienil)estaño (0,32 ml, 1 mmol) y

tetrakis(trifenilfosfina)paladio (58 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se mantuvo a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de terbutilo (0,22 g, 45,8 %) como cristales.

Punto de fusión 130-131° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{36}N_2O_4S$

Calculado: C, 66,91; H, 7,49; N, 5,78.

Hallado: C, 66,85; H, 7,56; N, 5,70.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9H, s), 1,55-1,73 (2H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,99 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,75 (1H, bs), 7,15 (1H, dd, J = 3,6, 5,2 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 1,1, 5,2 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 1,1, 3,6 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 7,90 (1H, d,

J = 1,6 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Se disolvió [4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,15 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida, y los cristales resultantes se recristalizaron a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-(2-tienil)-1(2H)-isoquinolinona (0,11 g, 91,7 %) como cristales.

Punto de fusión 167-170 C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,56-1,73 (2H, m), 1,82-2,11 (3H, m), 3,95-4,01 (4H, m), 4,20 (2H, s), 7,24 (1H, dd, J = 3,7, 5,1 Hz), 7,72-7,76 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,64 (3H, bs).

Ejemplo 262

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-(2-furil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una solución de (6-bromo-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,48 g, 1 mmol), tri-n-butil(2-furil)estaño (0,31 ml, 1 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (58 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se mantuvo a reflujo a 80 durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [4-butoxi-6-(2-furil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,35 g, 76,1 %) como cristales.

Punto de fusión 157-158° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{36}N_2O_5$

Calculado: C, 69,21; H, 7,74; N, 5,98.

Hallado: C, 68,88; H, 7,98; N, 5,75.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9H, s), 1,57-1,70 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,14-2,23 (1H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,99 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,78 (1H, bs), 6,54 (1H, dd, J = 1,5, 3,3 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 0,6, 3,3 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 0,6, 1,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 7,97 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Se disolvió [4-butoxi-6-(2-furil)-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,28 g, 0,6 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-6-(2-furil)-2-isobutil-1(2H)-isoquinolinona (0,22 g, 91,7 %) como cristales.

Punto de fusión 189-191° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{29}N_2O_3Cl$ $1,75H_2O$

Calculado: C, 60,54; H, 7,51; N, 6,42.

Hallado: C, 60,46; H, 7,07; N, 6,33.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,88 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,51-1,69 (2H, m), 1,81-2,08 (3H, m), 3,93-3,99 (4H, m), 4,18 (2H, d, J = 4,8 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 1,8, 3,3 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,90-7,97 (3H, m), 8,28 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,75 (3H, bs).

Ejemplo 263

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una mezcla de (6-bromo-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,48 g, 1 mmol), ácido fenilbórico (0,15g, 1,2 mmol), carbonato de sodio (0,26 g, 2,5 mmol), tolueno (10 ml), etanol (2 ml) y agua (2 ml) se agitó a

temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 30 minutos. A la mezcla resultante se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (58 mg, 0,05 mmol), y luego la mezcla se mantuvo a reflujo en una atmósfera de argón durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,42 g, 89,4 %) como cristales.

Punto de fusión 155-159° C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{38}N_2O_4$

Calculado: C, 72,77; H, 8,00; N, 5,85.

Hallado: C, 72,52; H, 7,81; N, 5,73.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9H, s), 1,48-1,69 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 2,13-2,26 (1H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,02 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,55 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,78 (1H, bs), 7,39-7,56 (3H, m), 7,66-7,75

(3H, m), 7,89 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) Se disolvió (4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,34 g, 0,7 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,28 g, 96,6 %) como cristales.
Punto de fusión 180-181° C.
Análisis elemental para $C_{24}H_{31}N_2O_2Cl$
Calculado: C, 69,46; H, 7,53; N, 6,75.
Hallado: C, 69,15; H, 7,70; N, 6,81.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,51-1,69 (2H, m), 1,80-2,12 (3H, m), 3,90-4,05 (4H, m), 4,22 (2H, s), 7,45-7,62 (3H, m), 7,77-7,82 (2H, m), 7,91-7,95 (2H, m), 8,37 (1H, d, J =

8,8 Hz), 8,71 (3H, bs).

Ejemplo 264

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-[(E)-2-(1,3-tiazol-4-il)etenil]-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una mezcla de cloruro de trifenil(1,3-tiazol-4-ilmetil)fosfonio (0,44 g, 1,1 mmol), carbonato de potasio (0,15 g, 1,1 mmol) y (4-butoxi-6-formil-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,47 g, 1,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener {4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-[(E)-2-(1,3-tiazol-4-il)etenil]-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,46 g,

80,7 %) como cristales.

Punto de fusión 141-142° C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{37}N_3O_4S$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 65,39; H, 7,19; N, 7,89.

Hallado: C, 65,58; H, 7,33; N, 8,11.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,97 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (9H, s), 1,48-1,69 (2H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 2,11-2,25 (1H, m), 3,89 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,99 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,52 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,77 (1H, bs), 7,31 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,62-7,74 (3H, m), 8,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,87 (1H, d, J = 1,4 Hz).

(2) Se disolvió {4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-[(E)-2-(1,3-tiazol-4-il)etenil]-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,16 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se

1072

recristalizó a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-[(E)-2-(1,3-tiazol-4-il)etenil]-1(2H)-isoquinolinona (0,11 g, 84,6 %) como cristales.

Punto de fusión 164-166° C.

Análisis elemental para $C_{24}H_{30}N_3O_2ClS$ $0,75H_2O$

Calculado: C, 56,52; H, 6,42; N, 8,24.

Hallado: C, 56,44; H, 6,41; N, 8,21.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,50-1,68 (2H, m), 1,83-2,10 (3H, m), 3,91-4,00 (4H, m), 4,18 (2H, d, J = 4,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,67 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,84 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,69 (3H, bs), 9,22 (1H, s).

Ejemplo 265

Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-[2-(1,3-tiazol-4-il)etil]-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una suspensión de {4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-[(E)-2-(1,3-tiazol-4-il)etenil]-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,21 g, 0,4 mmol) y paladio sobre carbono al 5 % (0,2 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró el catalizador, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener {4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-[2-(1,3-tiazol-4-il)etil]-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,20 g, 95,2 %) como cristales.

Punto de fusión 103-104° C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{39}N_2C_4S$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 65,14; H, 7,54; N, 7,86.

Hallado: C, 65,34; H, 7,53; N, 8,12.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9H, s), 1,46-1,65 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 2,09-2,24 (1H, m), 3,22 (4H, s), 3,79 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,89 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,50 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,70 (1H, bs), 6,86 (1H, d,

J = 2,0 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 1,6, 8,2 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(2) Se disolvió {4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-6-[2-(1,3-tiazol-4-il)etil]-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,16 g, 0,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-6-[2-(1,3-tiazol-4-il)etil]-1(2H)-isoquinolinona (0,13 g, 92,9 %) como una sustancia sólida amorfa.

Análisis elemental para $C_{24}H_{32}N_3O_2ClS$ $2,5H_2O$

Calculado: C, 56,85; H, 7,35; N, 8,29.

Hallado: C, 56,80; H, 7,20; N, 8,13.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,87 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48-1,67 (2H, m), 1,77-1,87 (2H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 3,16-3,21 (4H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,94 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,15 (2H, d, J

= 5,1 Hz), 7,35-7,38 (1H, m), 7,49-7,51 (2H, m), 8,18 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,56 (3H, bs), 9,11-9,18 (1H, m).

Ejemplo 266

Diclorhidrato de 6-amino-3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 4-butoxi-3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinilcarbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,14 g, 87,7 %) como una sustancia sólida amorfa [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 82(1) a partir de ácido 4-butoxi-3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxílico (0,92 g, 2 mmol)]

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,44 (9H, s), 1,45-1,62 (2H, m), 1,79-1,90 (2H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,10 (2H, bs), 4,29 (1H, t, J = 6,4 Hz), 4,54-4,62(4H, m), 4,72 (1H, bs), 7,10 (1H, bs), 7,26-7,46 (5H, m), 7,63 (2H, d, J = 7,3

Hz), 7,79 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,78 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) (6-amino-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato (0,66 g, 90,4 %) como una sustancia sólida amorfa [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 82(2) a partir de 4-butoxi-3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinilcarbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,11 g, 1,7 mmol)]

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,44 (9H, s), 1,50-1,60 (2H, m), 1,70-1,88 (2H, m), 3,83 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,19 (2H, bs), 4,53 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,67 (1H, bs), 6,78-6,81 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(3) Diclorhidrato de 6-amino-3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1(2H)-isoquinolinona (0,19 g, 95,0 %) como una sustancia sólida amorfa [sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 82(3)

a partir de (6-amino-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,21 g, 0,5 mmol)]

Análisis elemental para $C_{19}H_{31}N_3O_2Cl_2$

Calculado: C, 56,43; H, 7,73; N, 10,39.

Hallado: C, 56,71; H, 8,05; N, 10,00.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,88 (9H, s), 1,02 (3H, t, J = 6,2 Hz), 1,48-1,59 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 3,88 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,00 (2H, bs), 4,19 (2H, bs), 6,53 (3H, bs), 6,98-7,04 (2H, m), 8,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (3H, bs).

Ejemplo 267

Clorhidrato de N-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]acetamida

(1) [6-(acetilamino)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,30 g, 63,8 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 88(1) a

partir de (6-amino-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,43 g, 1 mmol)]

Punto de fusión 120-121° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (9H, s), 1,47-1,66 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 2,26 (3H, s), 3,88 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,56 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,86 (1H, bs), 7,34 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,88 (1H, bs), 8,15 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) N-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]acetamida (0,19 g, 95,0 %) como cristales [sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 88(2) a partir de [6-(acetilamino)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,24 g, 0,5 mmol)]

Punto de fusión 191-193° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{32}N_3O_3Cl$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 60,20; H, 7,94; N, 10,03.

Hallado: C, 60,43; H, 8,07; N, 9,90.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (9H, s), 0,99 (3H, t, J = 6,2 Hz), 1,43-1,67(2H, m), 1,72-1,93 (2H, m), 2,13 (3H, s), 3,92 (2H, s), 4,05 (2H, bs), 4,22 (2H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,27 (1H, s), 8,52 (3H, bs), 10,63 (1H, s).

Ejemplo 268

Clorhidrato de 3-(aminometil)-7-(benciloxi)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) 7-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (24,01 g, 91,0 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 154(2) a partir de 7-(benciloxi)-4-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (19,77 g, 50 mmol)]

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,44

(3H, t, J = 7,1 Hz), 1,96-2,07 (1H, m), 4,12 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,45 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,21 (2H, s), 7,30-7,48 (6H, m), 7,74 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(2) 7-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (16,21 g, 79,1 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 154(3) a partir de 7-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (23,74 g, 45 mmol) y ácido fenilborónico (6,58 g, 54 mmol)]

Punto de fusión 107-108° C.

Análisis elemental para $C_{29}H_{29}NO_4$

Calculado: C, 76,46; H, 6,42; N, 3,07.

Hallado: C, 76,45; H, 6,54; N, 3,06.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,87 (3H, d, J = 7,2 Hz), 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,05-2,23 (1H, m), 3,93 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,05 (2H, d, J = 7,4 Hz), 5,21 (2H, s), 7,13-7,50 (12H, m), 8,03 (1H, d, J = 2,2 Hz).

(3) Ádico 7-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (11,21 g, 74,9 %) como una sustancia sólida amorfa [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 154(4) a partir de 7-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (15,94 g, 35 mmol)]

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,14-2,28 (1H, m), 4,01 (2H, d, J = 7,8 Hz), 5,15 (2H, s), 7,11-7,48 (12H, m), 7,66 (1H, d, J = 1,8 Hz).

(4) 7-(benciloxi)-3-(hidroximetil)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (9,31 g, 90,1 %) como cristales [sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 154(5) a partir de ácido 7-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolincarboxílico (10,69 g, 25 mmol)]

Punto de fusión 125-126° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{27}NO_3$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 76,75; H, 6,68; N, 3,32.

Hallado: C, 76,36; H, 6,46; N, 3,24.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,05 (1H, bs), 2,20-2,34 (1H, m), 4,25 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,46 (2H, d, J = 3,6 Hz), 5,11 (2H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,29-7,56 (10H, m), 7,91 (1H, d, J = 2,6 Hz).

(5) 7-(benciloxi)-3-(clorometil)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (7,44 g, 86,2 %) como un aceite [sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 154(6) a partir de 7-(benciloxi)-3-(hidroximetil)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (8,27 g, 20 mmol)]

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,16-2,31 (1H, m), 4,20 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,42 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,13-7,54 (11H, m), 8,01 (1H, d, J = 2,8 Hz).

(6) 2-{[7-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil}-1H-isoindol-

1,3(2H)-diona (8,74 g, 94,8 %) como una sustancia sólida amorfa [sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 154(7) a partir de 7-(benciloxi)-3-(clorometil)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (7,34 g, 17 mmol)]

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,17-2,31 (1H, m), 4,08 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,78 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2,8, 9,0 Hz), 7,21-7,49 (10H, m), 7,66-7,78 (4H, m), 7,98 (1H, d, J = 2,8 Hz).

(7) [7-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (7,56 g, 92,2 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 154(8) a partir de 2-{[7-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (8,68 g, 16 mmol)]

Punto de fusión 181-182° C.

Análisis elemental para $C_{32}H_{36}N_2O_4$

Calculado: C, 74,97; H, 7,08; N, 5,46.

Hallado: C, 74,94; H, 7,14; N, 5,31.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,43 (9H, s), 2,20-2,31 (1H, m), 4,08 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 ((2H, d, J = 5,2 Hz), 4,55 (1H, bs), 5,16 (2H, s), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,24-7,55 (10H, m), 7,96 (1H, d, J = 2,8 Hz).

(8) Clorhidrato de 3-(aminometil)-7-(benciloxi)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,21 g, 95,5 %) como cristales [sintetizada de acuerdo con el método similar al del ejemplo 214(3) a partir de [7-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,26 g, 0,5 mmol)]

Punto de fusión 242-243° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{29}N_2O_2Cl$

Calculado: C, 72,23; H, 6,51; N, 6,24.

Hallado: C, 71,99; H, 6,54; N, 6,05.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,19 (1H, m), 3,85 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,09 (2H,

s), 5,26 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,33-7,57 (11H, m), 7,85 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,58 (3H, bs).

Ejemplo 269

Clorhidrato de 3-(aminometil)-7-hidroxi-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) (7-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (5,75 g, 97,3 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 154(9) a partir de [7-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (7,14 g, 14 mmol)]

Punto de fusión 232-233° C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{30}N_2O_4$

Calculado: C, 71,07; H, 7,16; N, 6,63.

Hallado: C, 70,81; H, 7,22; N, 6,35.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,42 (9H, s), 2,21-2,35 (1H, m), 4,11 (2H, d, J = 7,2 Hz),

4,22 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,52 (1H, bs), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,23-7,28 (2H, m), 7,44-7,55 (3H, m), 8,52 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,90 (1H, s).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-7-hidroxi-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,17 g, 94,4 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 214(3) a partir de (7-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,21 g, 0,5 mmol)]

Punto de fusión 259-261° C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{23}N_2O_2Cl$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 66,11; H, 6,52; N, 7,71.

Hallado: C, 66,00; H, 6,51; N, 7,53.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,00-2,16 (1H, m), 3,85 (2H, s), 4,05 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,35-7,39 (2H, m), 7,47-7,60 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,48 (3H, bs), 10,27 (1H, bs).

Ejemplo 270

Clorhidrato de 3-(aminometil)-7-etoxi-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) (7-etoxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,39 g, 86,7 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 154(10) a partir de (7-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,42 g, 1 mmol) y 2-yodoetano (0,12 ml, 1,5 mmol)]

Punto de fusión 163-164° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{34}N_2O_4$

Calculado: C, 71,97; H, 7,61; N, 6,22.

Hallado: C, 71,67; H, 7,41; N, 6,28.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9H, s), 1,44 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,19-2,35 (1H, m), 4,06-4,21 (6H, m), 4,48 (1H, bs), 6,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 2,7, 9,0 Hz), 7,23-7,27 (2H, m),

7,46-7,53 (3H, m), 7,86 (1H, d, J = 2,6 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-7-etoxi-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,18 g, 66,7 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 214(3) a partir de (7-etoxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,32 g, 0,7 mmol)]

Punto de fusión 154-155° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{27}N_2O_2Cl$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 67,51; H, 7,08; N, 7,16.

Hallado: C, 67,30; H, 7,04; N, 7,10.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,37 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,01-2,19 (1H, m), 3,86 (2H, s), 4,07-4,20 (4H, m), 6,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 2,8, 9,0 Hz), 7,37-7,41 (2H, m), 7,54-7,57 (3H, m), 7,73 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,53 (3H, s).

Ejemplo 271

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-7-(2-metoxietoxi)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) [2-isobutil-7-(2-metoxietoxi)-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,34 g, 70,8 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 154(10) a partir de (7-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,42 g, 1 mmol) y éter bromoetilmetílico (0,14 ml, 1,5 mmol)]

Punto de fusión 124-125° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{36}N_2O_5$

Calculado: C, 69,98; H, 7,55; N, 5,83.

Hallado: C, 69,81; H, 7,37; N, 5,96.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9H, s), 2,19-2,35 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,74-3,80 (2H, m), 4,08 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,19-4,27 (4H, m), 4,51 (1H, bs), 6,89 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 2,8, 8,6 Hz), 7,19-7,27 (2H, m), 7,47-7,52 (3H, m), 7,86 (1H, d, J = 2,8 Hz).

(2) Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-7-(2-metoxietoxi)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,21 g, 84,0 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 214(3) a partir de [2-isobutil-7-(2-metoxietoxi)-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,28 g, 0,6 mmol)]

Punto de fusión 148-149° C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{29}N_2O_3Cl$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 64,85; H, 7,10; N, 6,58.

Hallado: C, 65,25; H, 7,21; N, 6,73.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,99-2,21 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,63-3,69 (2H, m), 3,86 (2H, s), 4,07-4,10 (2H, m), 4,22 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,28-7,40 (3H, m), 7,54-7,62 (3H, m), 7,74 (1H, s), 8,56 (3H, s).

Ejemplo 272

Clorhidrato de 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-

fenil-1,2-dihidro-7-isoquinolinil]oxi}acetamida

(1) [7-(2-amino-2-oxoetoxi)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,19 g, 40,4 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 154(10) a partir de (7-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,42 g, 1 mmol) y 2-yodoacetamida (0,27 g, 1,5 mmol)]

Punto de fusión 211-212° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{33}N_3O_5$

Calculado: C, 67,62; H, 6,94; N, 8,76.

Hallado: C, 67,38; H, 6,69; N, 8,87.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,18-2,34 (1H, m), 4,08 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,51 (1H, bs), 4,58 (2H, s), 5,86 (1H, bs), 6,57 (1H, bs), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23-7,27 (2H, m), 7,49-7,52 (3H, m), 7,90 (1H, s).

1092

(2) Clorhidrato de 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-7-isoquinolinil]oxi}acetamida (0,11 g, 91,2 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 214(3) a partir de [7-(2-amino-2-oxoetoxi)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,14 g, 0,3 mmol)] Punto de fusión 244-245° C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{26}N_3O_3Cl$ 1,75H_2O

Calculado: C, 59,06; H, 6,65; N, 9,39.

Hallado: C, 59,21; H, 6,52; N, 9,33.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,99-2,19 (1H, m), 3,85 (2H, d, J = 4,2 Hz), 4,09 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,58 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,36-7,41 (2H, m), 7,56-7,60 (3H, m), 7,69 (1H, bs), 7,72 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,64 (3H, s).

Ejemplo 273

Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-

fenil-1,2-dihidro-7-isoquinolincarboxamida

(1) (2-isobutil-1-oxo-4-fenil-7-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (5,01 g, 90,4 %) como una sustancia sólida amorfa [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 155(1) a partir de (7-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (4,22 g, 10 mmol)]

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,20-2,29 (1H, m), 4,09 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,23 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,46 (1H, bs), 7,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,22-7,27 (2H, m), 7,36 (1H, dd, J = 2,7, 9,0 Hz), 7,42-7,56 (3H, m), 8,34 (1H, d, J = 2,7 Hz).

(2) 3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-7-isoquinolincarboxilato de metilo (3,11 g, 74,4 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 155(2) a partir de (2-isobutil-

1094-1100

1-oxo-4-fenil-7-trifluorometansulfoniloxi-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (4,99 g, 9 mmol)]

Punto de fusión 134-135° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{32}N_2O_5$

Calculado: C, 69,81; H, 6,94; N, 6,03.

Hallado: C, 69,46; H, 7,04; N, 5,81.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,05-2,28 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,61 (1H, bs), 6,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,24-7,28 (2H, m), 7,46-7,57 (3H, m), 8,02 (1H, dd, J = 1,8, 8,7 Hz), 9,10 (1H, d, J = 1,8 Hz).

(3) Ácido 3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-7-isoquinolincarboxílico (2,49 g, 92,2 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 155(3) a partir de 3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-7-isoquinolincarboxilato de metilo (2,79 g,

1095

6 mmol)]

Punto de fusión 246° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{30}N_2O_5$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 68,62; H, 6,76; N, 6,16.

Hallado: C, 68,88; H, 6,83; N, 5,87.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,38 (9H, s), 2,12-2,26 (1H, m), 3,91 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,99 (2H, d, J = 4,2 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, bs), 7,39-7,42 (2H, m), 7,46-7,56 (3H, m), 8,09 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 8,87 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(4) [7-(aminocarbonil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,86 g, 95,6 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 155(4) a partir de ácido 3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-7-isoquinolincarboxílico (0,90 g, 2 mmol)] Punto de fusión 232-233° C.

Análisis elemental para $C_{26}H_{31}N_3O_4$ $0,5H_2O$

Calculado: C, 68,10; H, 7,03; N, 9,16.

Hallado: C, 68,31; H, 7,07; N, 8,75.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,10-2,24 (1H, m), 4,08 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,76 (1H, bs), 5,96 (1H, bs), 6,74 (1H, bs), 7,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,25-7,30 (2H, m), 7,45-7,56 (3H, m), 8,05 (1H, dd, J = 1,4, 8,6 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,4 Hz).

(5) Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-7-isoquinolincarboxamida (0,18 g, 94,7 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 155(5) a partir de [7-(aminocarbonil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,23 g, 0,5 mmol)]

Punto de fusión 254-256° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{24}N_3O_2Cl\ H_2O$

Calculado: C, 63,87; H, 6,38; N, 10,64.

Hallado: C, 63,76; H, 6,29; N, 10,30.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,04-2,19 (1H, m), 3,89 (2H, d, J = 4,4 Hz), 4,13 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,37-7,44 (2H, m), 7,54-7,64 (4H, m), 8,16 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 8,30 (1H, bs), 8,67 (3H, bs), 8,85 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ejemplo 274

Clorhidrato de 3-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]propanamida

(1) Una suspensión de (E)-3-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-2-propenoato de etilo (0,90 g, 1,8 mmol) y paladio sobre carbono al 5 % (0,5 g) en etanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3-(3-{[(ter-

butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)propanoato de etilo (0,82 g, 90,1 %) como una sustancia sólida amorfa.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,42 (9H, s), 2,18-2,29 (1H, m), 2,51 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,01-4,12 (4H, m), 4,19 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,40 (1H, bs), 6,74 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,21-7,26 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 7,46-7,53 (3H, m), 8,39 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) A una solución de 3-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)propanoato de etilo (0,61g, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y etanol (5 ml) se agregó una solución de hidróxido de sodio 1 N (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se recristalizaron a partir de acetato de etilo - éter diisopropílico para obtener ácido 3-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)propanoico (0,52 g, 91,2 %) como cristales.

Punto de fusión 182-183° C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{34}N_2O_5$

Calculado: C, 70,12; H, 7,36; N, 5,84.

Hallado: C, 70,21; H, 7,55; N, 5,68.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,42 (9H, s), 2,15-2,27 (1H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,06 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,19 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,53 (1H, bs), 6,76 (1H, s), 7,22-7,25 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46-7,52 (3H, m), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(3) Una solución de ácido 3-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)propanoico (0,33 g, 0,7

mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,27 g, 1,4 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,21 g, 1,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-(3-amino-3-oxopropil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,31 g, 93,9 %) como cristales.

Punto de fusión 239-240 C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{35}N_3O_4$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 69,76; H, 7,42; N, 8,72.

Hallado: C, 69,54; H, 7,41; N, 8,58.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9H, s), 2,13-2,29 (1H, m), 2,43 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,92 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,05 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,54 (1H, bs), 5,42 (2H, bs),

6,75 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,21-7,30 (3H, m), 7,21-7,30 (3H, m), 7,46-7,57 (3H, m), 8,33-8,37 (1H, m).

(4) Clorhidrato de 3-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]propanamida (0,20 g, 95,3 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 214(3) a partir de [6-(3-amino-3-oxopropil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,24 g, 0,5 mmol)]

Punto de fusión 186-187° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,02-2,16 (1H, m), 2,26 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,76 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,86 (2H, s), 4,08 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,75 (1H, bs), 7,29 (1H, bs), 7,38-7,40 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55-7,59 (3H, m), 8,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,57 (3H, bs).

Ejemplo 275

Clorhidrato de 2-(2-{[3-(aminometil)-4-butoxi-2-

1102

isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi}etil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A una solución de (4-butoxi-6-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-4-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (2,09 g, 5 mmol), N-(2-hidroxietil)ftalimida (1,15 g, 6 mmol) y tri-n-butilfosfina (2,5 ml, 10 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,52 g, 10 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Los cristales resultantes se disolvieron en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 2-(2-{[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]oxi}etil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0,14 g, 93,3 %) como cristales.

1103

Punto de fusión 176-177° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,86 (6H, d, J = 6,6 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46-1,64 (2H, m), 1,77-2,06 (3H, m), 3,88-3,94 (4H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,15 (2H, s), 4,41 (2H, t, J = 5,5 Hz), 7,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,82-7,92 (4H, m), 8,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,53 (3H, bs).

Ejemplo 276

Clorhidrato de 3-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]propanamida

(1) 3-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)propanoato de etilo (0,68 g, 88,3 %) como un aceite [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 274(1) a partir de (E)-3-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-2-propenoato de etilo (0,77 g, 1,5 mmol)]

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (9H, s), 1,49-1,68 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,11 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,86 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,10 (2H, bs), 4,14 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,58 (2H, s), 4,62 (1H, bs), 7,35 (1H, dd, J = 1,6, 8,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Ácido 3-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)propanoico (0,40 g, 90,9 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 274(2) a partir de 3-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)propanoato de etilo (0,46 g, 0,9 mmol)]

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,98 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,46-1,67 (2H, m), 1,79-1,92 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,11 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,84 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,57

(2H, d, J = 5,8 Hz), 4,75 (1H, bs), 7,34 (1H, dd, J = 1,6, 8,5 Hz), 7,52 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,5 Hz).

(3) [6-(3-amino-3-oxopropil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,19 g, 86,4 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 274(3) a partir de ácido 3-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)propanoico (0,22 g, 0,45 mmol)]

Punto de fusión 87-88° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{41}N_3O_5$

Calculado: C, 66,50; H, 8,47; N, 8,62.

Hallado: C, 66,25; H, 8,35; N, 8,54.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,52-1,72 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,13 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,86 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,56 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,73 (1H, bs), 5,50 (2H, bs),

7,32 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,52 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(4) Clorhidrato de 3-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]propanamida (0,11 g, 91,7 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 274(4) a partir de [6-(3-amino-3-oxopropil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,14 g, 0,3 mmol)]

Punto de fusión 151-153° C.

Análisis elemental para $C_{27}H_{41}N_3O_5Cl$

Calculado: C, 66,50; H, 8,47; N, 8,62.

Hallado: C, 66,25; H, 8,35; N, 8,54.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,51-1,62 (2H, m), 1,78-1,91 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,93 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,08 (2H, bs), 4,23 (2H, d, J = 4,0 Hz), 6,82 (1H, bs), 7,44 (1H, bs), 7,47 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,58 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 8,2 Hz),

8,53 (3H, bs).

Ejemplo 277

Clorhidrato de [3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]acetonitrilo

(1) A una solución de isocianuro de p-toluensulfonilmetilo (0,94 g, 4,8 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se agregaron t-butóxido de potasio (0,90 g, 8 mmol) y (4-butoxi-6-formil-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (1,78 g, 4 mmol) a -70° C, y la mezcla se agitó a -70° C durante una hora. A la mezcla se agregó metanol (30 ml), y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [4-butoxi-6-(cianometil)-2-neopentil-1-oxo-1,2-

dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,66 g, 36,3 %) como una sustancia sólida amorfa.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1,00 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,51-1,66 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 3,88 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,92 (2H, s), 4,18 (2H, bs), 4,58 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,72 (1H, bs), 7,40 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Clorhidrato de [3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]acetonitrilo (0,10 g, 90,9 %) como cristales [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 214(3) a partir de [4-butoxi-6-(cianometil)-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,14 g, 0,3 mmol)].

Punto de fusión 169-171° C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{30}N_3O_2Cl$ $0,25H_2O$

Calculado: C, 63,62; H, 7,73; N, 10,60.

Hallado: C, 63,70; H, 7,85; N, 10,59.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,52-1,63 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,26 (2H, bs), 4,33 (2H, s), 7,57 (1H, dd, J = 1,4, 8,0 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,54 (3H, bs).

Ejemplo 278

Clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]acetamida

(1) A una solución de [4-butoxi-6-(cianometil)-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,45g, 1 mmol) en etanol (20 ml) se agregó una solución de hidróxido de potasio (0,40 g, 10 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener una sustancia sólida amorfa cruda. Una solución de la sustancia sólida amorfa cruda, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,19 g, 1 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,15 g, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [6-(2-amino-2-oxoetil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,13 g, 54,2 %) como cristales.

Punto de fusión 197-198° C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,99 (9H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,46-1,64 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 3,74 (2H, s), 3,87 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,14 (2H, bs), 4,57 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,71 (1H, bs),

5,47 (1H, bs), 5,54 (1H, bs), 7,40 (1H, dd, J = 1,4, 8,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(2) Se disolvió [6-(2-amino-2-oxoetil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (95 mg, 0,2 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de metanol - éter diisopropílico para obtener clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]acetamida (75 mg, 91,5 %) como cristales. Punto de fusión 163-165° C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0,90 (9H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,52-1,59 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 3,61 (2H, s), 3,93 (2H, s), 4,02 (2H, bs), 4,24 (2H, s), 7,03 (1H, bs), 7,50 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (1H, s), 7,69 (1H, bs), 8,20 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo 279

Clorhidrato de [3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]acetonitrilo

(1) A una mezcla de [6-(hidroximetil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,33 g, 0,75 mmol), trietilamina (0,18 mL, 1,1 mmol), N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,011 mL, 0,075 mmol), tolueno (6 mL) y tetrahidrofurano (6 mL) se agregó por goteo una solución de cloruro de metansulfonilo (0,088 mL, 1,1 mmol) en tolueno (4 mL) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,1 N (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener metansulfonato de (3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-

1,2-dihidroisoquinolin-6-il)metilo (0,39 g, 100 %) como un polvo incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9H, s), 2,15-2,30 (1H, m), 2,91 (3H, s), 4,09 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,22 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,45 (1H, br), 5,18 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,15-7,30 (2H, m), 7,45-7,60 (4H, m), 8,51 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) A una mezcla de metansulfonato de (3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)metilo (0,39 g, 0,75 mmol) en acetonitrilo (5 mL) y tetrahidrofurano (4 mL) se agregaron cianuro de trimetilsililo (0,15 mL, 1,1 mmol) y una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (1,1 mL), y luego la mezcla se agitó a 80° C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 5: 2 (v/v)) para obtener [6-(cianometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo

1120
1114

(0,25 g, 75 %) como un aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,43 (9H, s), 2,15-2,30 (1H, m), 3,71 (2H, s), 4,09 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,46 (1H, br), 6,86 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,20-7,30 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 7,50-7,60 (3H, m), 8,49 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(3) A una solución de [6-(cianometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,13 g, 0,29 mmol) en acetato de etilo (4 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de éter diisopropílico y se lavó con éter diisopropílico (5 mL X 2) para obtener clorhidrato de [3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]acetonitrilo (0,096 g, 88 %) como un polvo de color amarillo pálido.

1115

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,95-2,20 (1H, m), 3,87 (2H, bs), 4,06 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,13 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,35-7,45 (3H, m), 7,50-7,65 (3H, m), 8,36 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,43 (3H, bs).

Punto de fusión 142-144° C

Ejemplo 280

Clorhidrato de N-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-N'-metoxiurea

(1) A una solución de ácido 3-{[(terbutoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-6-carboxílico (0,15 g, 0,33 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agregó azida de difenilfosforilo (0,09 mL, 0,40 mmol) y trietilamina (0,056 mL, 0,40 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL X 2). Las capas

orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (20 mL), y la solución se mantuvo a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agregó una mezcla de clorhidrato de O-metilhidroxiamina (0,088 g, 0,40 mmol) y trietilamina (0,056 mL, 0,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se vertió en agua (100 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa de ácido cítrico 0,1 M (20 mL) y salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1: 1 (v/v)) para obtener (2-isobutil-6-{[(metoxiamino)carbonil]amino}-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo

(0,13 g, 81 %) como un aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,43 (9H, s), 2,20-2,35 (1H, m), 3,74 (3H, d, J = 0,6 Hz), 4,05 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,19 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,59 (1H, br), 6,95 (1H, bs), 7,22 (1H, br), 7,25-7,30 (3H, m), 7,45-7,70 (4H, m), 8,40 (1H, d, J = 8,7 Hz).

(2) Clorhidrato de N-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-N'-metoxiurea (0,049 g, 46 %) como un polvo de color amarillo pálido [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 279 (3) a partir de (2-isobutil-6-{[(metoxiamino)carbonil]amino}-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,12 g, 0,25 mmol)]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,00-2,20 (1H, m), 3,55 (3H, s), 3,83 (2H, bs), 4,02 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,25 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,30-7,40 (2H, m), 7,50-7,60 (3H, m), 7,82 (1H, dd, J = 1,8, 8,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,39 (3H, bs), 9,29

(1H, s), 9,60 (1H, s).

Punto de fusión 297-299° C

Ejemplo 281

Diclorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarbohidrazida

(1) Una mezcla de 3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-6-carboxilato de metilo (0,12 g, 0,27 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,65 mL, 13 mmol) en metanol (6 mL) se agitó en un tubo sellado a 75° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se recristalizó a partir de agua - metanol para obtener [6-(hidrazinocarbonil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,12 g, 96 %) como cristales incoloros.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,43

(9H, s), 2,20-2,30 (1H, m), 2,48 (3H, br), 4,08 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,70 (1H, br), 7,20-7,30 (3H, m), 7,45-7,55 (3H, m), 7,69 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) Diclorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarbohidrazida (0,095 g, 95 %) como un polvo de color amarillo pálido [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 279 (3) a partir de [6-(hidrazinocarbonil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,11 g, 0,29 mmol)]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,00-2,20 (1H, m), 3,88 (2H, bs), 4,09 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,35-7,45 (3H, m), 7,55-7,65 (3H, m), 8,00 (1H, dm, J = 8,4 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,56 (3H, bs), 11,62 (1H, bs).

Punto de fusión 291-292° C

1120

Ejemplo 282

3-(aminometil)-2-isobutil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una mezcla de [6-(hidrazinocarbonil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,23 g, 0,50 mmol) y ortoacetato de trimetilo (2,0 mL, 11 mmol) en 1-butanol (10 mL) se mantuvo a reflujo durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se agregó 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (0,075 mL, 0,50 mmol), y luego la mezcla se mantuvo a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se neutralizó con ácido acético (0,040 mL, 0,70 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se separó en agua (10 mL) y acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 2: 1

1121

(v/v)) para obtener [2-isobutil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,22 g, 91 %) como cristales.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 7,2 Hz), 1,43 (9H, s), 2,15-2,35 (1H, m), 2,57 (3H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,57 (1H, br), 7,20-7,35 (2H, m), 7,50-7,65 (4H, m), 8,05 (1H, dm, J = 8,4 Hz), 8,58 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz).

(2) Una mezcla de [2-isobutil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,20 g, 0,41 mmol) y solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (4 mL) se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se lavó con éter diisopropílico (5 mL X 2) para obtener un polvo de color amarillo pálido. El polvo se agregó a una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (30 mL), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo-

tetrahidrofurano (1: 1, v/v, 50 mL X 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 20: 1 (v/v)) y se recristalizó a partir de n-hexano-acetato de etilo para obtener 3-(aminometil)-2-isobutil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,11 g, 72 %) como cristales de color amarillo pálido.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,15-2,40 (1H, m), 2,57 (3H, s), 3,69 (2H, bs), 4,24 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,25-7,35 (2H, m), 7,45-7,60 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,59 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Punto de fusión 179-181° C

Ejemplo 283

Clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-

1123

fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]acetamida

(1) Una mezcla de [6-(cianometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,13 g, 0,29 mmol), solución de hidróxido de potasio 2 N (5 mL) y etanol (5 mL) se mantuvo a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidróxido de sodio 0,1 N (100 mL) y se lavó con acetato de etilo (20 mL X 2). La capa acuosa se separó, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mL), carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener ácido (3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)acético (0,36 g, 87 %) como un aceite de color amarillo pálido.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9H, s), 2,15-2,35 (1H, m), 3,60 (2H, s), 3,95-4,25

(4H, m), 4,48 (1H, br), 6,81 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,10-7,30 (3H, m), 7,38 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,45-7,55 (2H, m), 8,40 (1H, dm, J = 7,5 Hz).

(2) Una mezcla de ácido (3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)acético (0,15 g, 0,32 mmol), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,074 g, 0,48 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,093 g, 0,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de ácido cítrico 0,1 N (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (25 mL X 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa de ácido cítrico 0,1 N (50 mL), carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener [6-(2-amino-2-oxoetil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-

1125

isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,12 g, 81 %) como cristales incoloros.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9H, s), 2,15-2,30 (1H, m), 3,54 (2H, s), 4,00-4,25 (4H, m), 4,44 (1H, br), 5,31 (2H, br), 6,82 (1H, m), 7,20-7,30 (2H, m), 7,35-7,55 (4H, m), 8,46 (1H, dm, J = 8,0 Hz).

(3) Clorhidrato de 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]acetamida (0,090 g, 90 %) como cristales de color amarillo pálido [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 279 (3) a partir de [6-(2-amino-2-oxoetil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,11 g, 0,25 mmol)]

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,10-2,30 (1H, m), 3,52 (2H, s), 4,05-4,20 (4H, m), 7,00 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,50-7,65 (5H, m), 8,37 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Punto de fusión 231-233° C

Ejemplo 284

Clorhidrato de 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

(1) A una solución de metansulfonato de (3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)metilo (1,1 g, 2,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se agregó ftalimida de potasio (0,47 g, 2,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 0,2N ácido clorhídrico (100 mL), carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se

1127

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 5: 2 (v/v)) para obtener {6-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,99 g, 84 %) como cristales incoloros.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (9H, s), 2,10-2,30 (1H, m), 4,05 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,20 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,42 (1H, br), 4,80 (2H, s), 6,90 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,15-7,25 (2H, m), 7,35-7,45 (4H, m), 7,65-7,75 (2H, m), 7,75-7,85 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(2) Clorhidrato de 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0,10 g, 100 %) como un polvo incoloro [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 279 (3) a partir de {6-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,11 g, 0,20 mmol)]

1128

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,95-2,20 (1H, m), 3,87 (2H, bs), 4,04 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,77 (2H, s), 6,65-6,75 (1H, m), 7,25-7,30 (2H, m), 7,35-7,45 (3H, m), 7,52 (1H, dm, J = 8,2 Hz), 7,87 (4H, s), 8,29 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,31 (3H, bs).

Punto de fusión 196-199° C

Ejemplo 285

Clorhidrato de N-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]metil}acetamida

(1) Una mezcla de {6-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il}metilcarbamato de ter-butilo (0,85 g, 1,5 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,6 mL, 12 mmol) en etanol (20 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. Luego de disolver el residuo en acetato de

etilo (50 mL), la solución se filtró para eliminar el material indisoluble. El filtrado se concentró para obtener [6-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo (0,82 g) como un aceite de color amarillo pálido. A una solución de aceite crudo (0,16 g) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregó anhídrido acético (0,034 mL, 0,36 mmol), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (4 mL) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4: 1 (v/v)) para obtener {6-[(acetilamino)metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,090 g, 63 %) como una sustancia sólida de color amarillo pálido.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 1,96 (3H, s), 2,25-2,35 (1H, m), 4,06 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,19 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,38 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,59 (1H, br), 5,84 (1H, br), 6,76 (1H, m),

7,20-7,55 (6H, m), 8,38 (1H, dm, J = 8,4 Hz).

(2) Clorhidrato de N-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]metil}acetamida (0,068 g, 96 %) como un polvo de color amarillo pálido [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 279 (3) a partir de {6-[(acetilamino)metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,082 g, 0,17 mmol)]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,75 (3H, s), 1,95-2,20 (1H, m), 3,87 (2H, bs), 4,04 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,20 (2H, d, J = 6,6 Hz), 6,73 (1H, s), 7,30-7,40 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 7,50-7,60 (3H, m), 8,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,30-8,45 (4H, m).

Punto de fusión 134-139° C

Ejemplo 286

Clorhidrato de N-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]metil}-2-metilpropanamida

(1) A una solución de [6-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo crudo (0,16 g) (ejemplo 285) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregó cloruro de isobutirilo (0,038 mL, 0,36 mmol) y trietilamina (0,050 mL, 0,36 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (4 mL) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4: 1 (v/v)) para obtener {2-isobutil-6-[(isobutirilamino)metil]-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,11 g, 75 %) como una sustancia sólida de color amarillo pálido.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,43 (9H, s), 2,15-2,35 (2H, m),

4,06 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,58 (1H, br), 5,79 (1H, br), 6,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,20-7,60 (6H, m), 8,38 (1H, dm, J = 8,2 Hz).

(2) Clorhidrato de N-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]metil}-2-metilpropanamida (0,091 g, 98 %) como un polvo de color amarillo pálido [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 279 (3) a partir de {2-isobutil-6-[(isobutirilamino)metil]-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,11 g, 0,21 mmol)]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,86 (6H, d, J = 6,6 Hz), 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,95-2,35 (2H, m), 3,84 (2H, bs), 4,06 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,24 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,75 (1H, s), 7,30-7,40 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 1,0, 8,4 Hz), 7,45-7,60 (3H, m), 8,27 (1H, bs), 8,27 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (3H, bs).

Punto de fusión 189-191° C

Ejemplo 287

Clorhidrato de [3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]metilcarbamato de etilo

(1) A una solución de [6-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo crudo (0,16 g) ejemplo 285) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregaron clorofomato de etilo (0,035 mL, 0,36 mmol) y trietilamina (0,050 mL, 0,36 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (4 mL) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4: 1 (v/v)) para obtener (3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)metilcarbamato de etilo (0,13 g, 87 %) como un polvo de color amarillo pálido.

1134 1140

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,42 (9H, s), 2,15-2,35 (1H, m), 4,07 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,19 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,31 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,49 (1H, br), 4,96 (1H, br), 6,79 (1H, s), 7,20-7,55 (6H, m), 8,42 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Clorhidrato de [3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]metilcarbamato de etilo (0,092 g, 88 %) como un polvo incoloro [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 279 (3) a partir de (3-{[(terbutoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)metilcarbamato de etilo (0,12 g, 0,24 mmol)]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,11 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,00-2,20 (1H, m), 3,86 (2H, bs), 3,91 (2H, q, J = 7,4 Hz), 4,07 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,13 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,77 (1H, s), 7,30-7,40 (2H, m), 7,45 (1H, dd, J = 1,6, 8,2 Hz), 7,50-7,60 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,28 (1H, d, J =

8,2 Hz), 8,55 (3H, bs).

Punto de fusión 184-187° C

Ejemplo 288

Clorhidrato de N-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]metil}metansulfonamida

(1) A una solución de [6-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo crudo (0,16 g) (ejemplo 285) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregó cloruro de metansulfonilo (0,028 mL, 0,36 mmol) y trietilamina (0,050 mL, 0,36 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (4 mL) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 2: 1 (v/v)) para obtener (2-isobutil-6-{[(metilsulfonil)amino]metil}-1-oxo-4-fenil-1,2-

dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,13 g, 84 %) como un aceite de color amarillo pálido.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,15-2,35 (1H, m), 2,80 (3H, s), 4,07 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,29 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,52 (1H, br), 4,71 (1H, bt, J = 5,8 Hz), 6,86 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,20-7,30 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 1,6 8,0 Hz), 7,45-7,60 (3H, m), 8,44 (1H, d,.J = 8,0 Hz).

(2) Clorhidrato de N-{[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]metil}metansulfonamida (0,097 g, 100 %) como un polvo de color amarillo pálido [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 279 (3) a partir de (2-isobutil-6-{[(metilsulfonil)amino]metil}-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,11 g, 0,21 mmol)]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz),

1,95-2,20 (1H, m), 2,80 (3H, s), 3,86 (2H, bs), 4,07 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,14 (2H, d, J = 6,2 Hz), 6,88 (1H, s), 7,35-7,45 (2H, m), 7,50-7,65 (4H, m), 7,63 (1H, t, J = 6,2 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,55 (3H, bs).

Punto de fusión 117-120° C

Ejemplo 289

Diclorhidrato de 3,6-bis(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona

(1) A una solución de [6-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil]metilcarbamato de ter-butilo crudo (0,16 g) (ejemplo 286) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregó bicarbonato de di-t-butilo (0,086 mL, 0,36 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (4 mL) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo

1138

= 4: 1 (v/v)) para obtener (3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,14 g, 93 %) como un polvo incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,39 (9H, s), 1,42 (9H, s), 2,15-2,35 (1H, m), 4,07 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,19 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,26 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,45 (1H, br), 4,81 (1H, br), 6,81 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,20-7,30 (2H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,45-7,55 (3H, m), 8,42 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(2) Diclorhidrato de 3,6-bis(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona (0,080 g, 76 %) como polvo incoloro [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 279 (3) a partir de (3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)metilcarbamato de ter-butilo (0,14 g, 0,26 mmol)]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,95-2,20 (1H, m), 3,85 (2H, bs), 4,01 (2H, bs), 4,10

(2H, d, J = 6,6 Hz), 7,02 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,50-7,60 (3H, m), 7,72 (1H, dm, J = 8,4 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,45 (3H, bs), 8,62 (3H, bs).

Punto de fusión 282-285° C

Ejemplo 290

Diclorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-6-[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-1(2H)-isoquinolinona

(1) Una mezcla de trifluoroacetato de etilo (0,038 mL, 0,31 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,026 mL, 0,50 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se mantuvo a reflujo en un tubo sellado durante una hora, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se agregaron diacetato de {6-[amino(imino)metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,14 g, 0,25 mmol) e hidróxido de sodio (0,027 g,

0,55 mmol), y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se separó en agua (10 mL) y acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 3: 1 (v/v)) para obtener {2-isobutil-1-oxo-4-fenil-6-[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,074 g, 55 %) como un polvo incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,10-2,35 (1H, m), 4,08 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,18 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,71 (1H, br), 7,20-7,30 (3H, m), 7,35-7,50 (4H, m), 8,02 (1H, dd, J = 1,6, 8,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(2) Diclorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-6-[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-1(2H)-isoquinolinona (0,063 g, 100 %) como cristales

amarillos [sintetizado de acuerdo con el método similar al del ejemplo 279 (3) a partir de {2-isobutil-1-oxo-4-fenil-6-[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,065 g, 0,12 mmol)]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,72 (1H, br), 2,05-2,20 (1H, m), 3,88 (2H, bs), 4,09 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,40-7,50 (2H, m), 7,55-7,70 (4H, m), 8,23 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,50 (3H, bs), 8,52 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Punto de fusión 140-143° C

Ejemplo 291

Diclorhidrato de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamidina

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el método similar al del ejemplo 279 (3) a partir de

diacetato de {6-[amino(imino)metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,00-2,20 (1H, m), 3,90 (2H, bs), 4,12 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,40-7,50 (2H, m), 7,50-7,65 (3H, m), 7,86 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,69 (3H, bs), 9,26 (2H, bs), 9,52 (2H, bs).

Punto de fusión 171-173° C

Ejemplo 292

Diclorhidrato de 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

(1) A una mezcla de {6-[amino(hidroxiimino)metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-

butilo (0,47 g, 1,0 mmol) y trietilamina (0,17 mL, 1,2 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se agregó metilpropiolato (0,10 g, 1,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 mL), y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo se agregó p-xileno (10 mL), la mezcla se mantuvo a reflujo durante 40 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), y la solución se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1: 1 (v/v)) para obtener metil 2-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-1H-imidazol-4-carboxilato (0,22 g, 42 %) como un polvo de color naraja.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,53 (9H, s), 2,00-2,25 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,00-4,25 (4H, m), 6,37 (1H, br), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,55

(7H, m), 7,82 (1H, dm, J = 8,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Una solución de 2-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (0,10 g, 0,19 mmol) en ácido trifluoroacético (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se concentró, y se purificó por HPLC. Las fracciones deseadas se concentraron y luego se agregó al residuo una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (1 mL). La mezcla se concentró, y el residuo se recristalizó a partir de etanol-acetato de etilo (10:1, v/v, 2 mL) para obtener diclorhidrato de 2-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (0,050 g, 53 %) como un polvo de color amarillo.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,00-2,25 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,84 (2H, s), 4,08 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,40-7,50 (3H, m), 7,55-7,65 (4H,

m), 7,90 (1H, s), 8,20 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,51 (3H, bs).

Punto de fusión 266-270° C

Ejemplo 293

Clorhidrato de 3-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo

(1) A una mezcla de {6-[amino(hidroxiimino)metil]-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-isoquinolinil}metilcarbamato de ter-butilo (0,23 g, 0,50 mmol) y piridina (0,043 mL, 0,53 mmol) en tolueno (20 mL) se agregó clorooxoacetato de etilo (0,059 mL, 0,53 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y a 80° C durante una hora. La mezcla de reacción se separó en agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 20: 1 - 1: 3 (v/v)) y se recristalizó a partir de éter diisopropílico-acetato de etilo (20: 1, v/v, 5 mL) para obtener 3-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (0,13 g, 48 %) como cristales incoloros.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,15-2,35 (1H, m), 4,11 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,45-4,60 (1H, br), 4,54 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,25-7,35 (2H, m), 7,50-7,60 (3H, m), 7,74 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 1,2, 8,4 Hz), 8,60 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) Una solución de 3-(3-{[(ter-butoxicarbonil)amino]metil}-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (0,070 g, 0,13 mmol) en ácido trifluoroacético (3 mL) se agitó a temperatura

ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se concentró, y al residuo se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (3 mL). La mezcla se concentró, y el residuo se recristalizó a partir de éter diisopropílico-acetato de etilo-metanol (15: 40: 1, v/v, 5 mL) para obtener clorhidrato de 3-[3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolinil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (0,061 g, 100 %) como un polvo incoloro.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,34(3H, t, J = 7,2 Hz), 2,00-2,20 (1H, m), 3,90 (2H, bs), 4,10 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,43 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,40-7,50 (2H, m), 7,55-7,70 (4H, m), 8,22 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 8,30-8,60 (3H, br), 8,55 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Punto de fusión 266-270° C

Ejemplo de referencia 1

Ácido 2-benzoil-4-bromobenzoico

Una mezcla de benceno (2,94 ml), o-diclorobenceno (20 ml) y cloruro de aluminio (5,87 g) se enfrió a 5° C y se agregó anhídrido 5-bromoftálico (5,0 g) en pequeñas porciones, manteniendo la temperatura de la mezcla a menos de 10° C. La mezcla se agitó a aproximadamente 25° C durante una hora y luego a 80° C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 5° C y acetato de etilo (40 ml) se agregó por goteo. Se agregó agua (20 ml) por goteo a menos de 40° C. La capa orgánica se separó y se agregó ácido clorhídrico 4 N (20 ml). La mezcla se agitó hasta que se disolvió la sustancia sólida precipitada. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (20 ml). El solvente se evaporó y se agregaron tolueno (30 ml) y acetato de etilo (3 ml) al residuo, a lo cual siguió un calentamiento a 80° C. La solución obtenida se enfrió hasta 25° C durante 30 minutos y los cristales precipitados se recolectaron por filtración. Los cristales se disolvieron en una mezcla de tolueno (30 ml) y acetato de etilo (1,5 ml) por calentamiento y la solución obtenida se enfrió a 25° C y luego a 5° C.

Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se lavó con tolueno para obtener el compuesto que figura en el título (2,81 g, rendimiento 41,8 %).

^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ:7,41-7,46(2H, m), 7,51-7,60(2H, m), 7,69-7,72(3H, m), 7,94(1H, d, J = 8,4Hz)

Ejemplo de referencia 2

Isobutilaminoacetonitrilo

A una mezcla de isobutilamina (180,3 g), trietilamina (274,9 g) y acetato de etilo (900 ml) se agregó por goteo bromoacetonitrilo (304,8 g) con enfriamiento con hielo a menos de 30° C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se ajustó a 25° C, se agitó durante 3 horas y se lavó con agua (900 ml) y salmuera al 10 % (900 ml). El solvente se evaporó y el aceite obtenido de color amarillo pálido se destiló a presión reducida. Las fracciones bp_{10mmHg} a 82° C se recogieron para obtener el compuesto

que figura en el título (198,3 g).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94(6H, d, J = 6,6Hz), 1,17(1H, br), 1,74(1H, m), 2,54(2H, d, J = 6,6Hz), 3,59(2H, s)

Ejemplo experimental 1

1) Preparación de una solución enzimática cruda de dipeptidil-peptidasa IV

Se informó sobre la actividad enzimática de la dipeptidil-peptidasa IV presente en la membrana celular de la línea celular Caco-2 derivada del adenocarcinoma colónico humano a través de Yong S. Chung et al. (Cancer Reserch, vol. 45, pp. 2976-2982, 1985).

Se preparó una solución enzimática cruda de dipeptidil-peptidasa IV a partir de la célula de cultivo Caco-2 (ATCC HTB-37). Las células Caco-2 se cultivaron en un medio D-MEM (fabricado por Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) que contenía 10 % FBS (suero

fetal de ternero (fabricado por GIBCO)). El extracto celular se preparó remojando las células recogidas eliminando el medio en 20 mM de buffer de fosfato (pH 7,5) con 0,5 % de Triton X-100, haciendo la extracción durante 30 minutos en un baño de hielo y separando el sobrenadante obtenido por centrifugación en 1500 g durante 30 minutos. El extracto celular (22 ml) se aplicó en una columna Sephadex G-200 (600 ml, fabricada por Pharmacia Corporation) equilibrada con 20 mM de buffer de clorhidrato de tris (pH 7,5) y eluida con el mismo buffer. La elución se fraccionó en 10 ml, se examinó en cuanto a la actividad enzimática y se recogieron fracciones de 190 ml-280 ml (90 ml). El mismo buffer (260 ml) se agregó para dilución, a fin de obtener una solución enzimática cruda (14 mU/ml, 350 ml). Se definió una unidad de la actividad enzimática de la dipeptidil-peptidasa IV como una cantidad de enzimas que produce 1 µmol de p-nitroanilina a partir de la glicilprolil-p-nitroanilida en 1 min.

2) Determinación de la actividad inhibidora de la

dipeptidil-peptidasa IV derivada de Caco-2

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el método de Nagatsu et al. (Analytical Biochemistry, vol. 74, pp. 466-467, 1976), usando una placa de 96 cavidades de base plana a 37° C.

Se agregó una solución de N,N-dimetilformamida (5 µl) que contenía el compuesto de ensayo a una mezcla de agua (25 µl), buffer de clorhidrato de Tris 1 M (10 µl, pH 7,5) y 1 mM de solución acuosa de glicilprolil-p-nitroanilida (Gly-Pro-p-NA; fabricada por Backem AG) (50 µl) para preparar una solución mixta. La solución enzimática cruda de dipeptidil-peptidasa IV derivada de Caco-2 (10 µl) obtenida en el punto 1) antes mencionado se agregó a la solución mixta antes mencionada y la reacción enzimática se inició a 37° C. La absorbancia luego de 0 y 3 horas se midió con un lector de microplacas (Multiskan Bichromatic; fabricado por Labsystems) con una longitud de onda de 405 nm y se determinó un incremento (ΔODs). Al mismo tiempo, se determinaron un incremento (ΔODc) en la

absorbancia de la mezcla de reacción sin el compuesto de ensayo, y un incremento (ΔODb) en la absorbancia de la mezcla de reacción sin el compuesto de ensayo y la enzima y se calculó el porcentaje de inhibición de la actividad enzimática de la dipeptidil-peptidasa IV a partir de la siguiente fórmula:

$$\{1-[(\Delta ODs-\Delta ODb)/(\Delta ODc-\Delta ODb)]\}\ 100$$

La actividad inhibidora de la dipeptidil-peptidasa IV del compuesto de ensayo se expresa en el valor IC_{50} (μM) y se indica en la tabla 8.

Tabla 8

Compuesto de ensayo (ejemplo N°)	Valor IC_{50} (μM)
95	0,28
109	0,36
112	0,25

Tal como se indicó anteriormente, el compuesto de la presente invención tiene una superior actividad enzimática de la dipeptidil-peptidasa IV, y es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes y similares.

Ejemplo experimental 2

Determinación de la actividad inhibidora de la dipeptidil-peptidasa IV en plasma de rata

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el método de Raymond et al. (Diabetes, vol. 47, pp. 1253-1258, 1998), utilizando una placa de 96 cavidades de base plana a 30° C. Se agregó una solución de N,N-dimetilformamida (1 µl) que contenía el compuesto de ensayo a una mezcla de agua (69 µl), buffer de clorhidrato de Tris 1 M (10 µl, pH 7,5) y 1 mM de una solución acuosa de Gly-Pro-p-NA (100 µl) para preparar una solución mixta. Se agregó plasma (20 µl) preparado a partir de sangre de rata SD mediante un método convencional a la solución mixta antes mencionada y la

1155 1164

reacción enzimática se inició a 30° C. Se midió la absorbancia luego de 0 y 1 horas, usando un lector de microplaca con una longitud de onda de 405 nm y se determinó un incremento (ΔODs). Al mismo tiempo se determinaron un incremento (ΔODc) en la absorbancia de la mezcla de reacción sin el compuesto de ensayo, y un incremento (ΔODb) en la absorbancia de la mezcla de reacción sin el compuesto de ensayo y la enzima y se calculó el porcentaje de inhibición de la actividad enzimática de la dipeptidil-peptidasa IV a partir de la siguiente fórmula:

$$\{1-[(\Delta ODs-\Delta ODb)/(\Delta ODc-\Delta ODb)]\}\ 100$$

La actividad inhibidora de la dipeptidil-peptidasa IV del compuesto de ensayo se expresa en el valor IC_{50} (μM) y se indica en la tabla 9.

Tabla 9

Compuesto de ensayo	Valor IC_{50} (μM)

(Ejemplo N°)	
95	0,18
109	0,15
112	0,32

Tal como se indicó previamente, el compuesto de la presente invención tiene una superior actividad enzimática de la dipeptidil-peptidasa IV, y es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes y similares.

Ejemplo experimental 3

Efecto de reducción de la glucosa en plasma y efecto insulinotrópico en las ratas

Ratas gordas hembras Wistar (de 17 semanas de edad, 6 por grupo) fueron dejadas en ayunas durante la noche y se extrajo sangre de la vena de la cola. Se midió el nivel de glucosa en plasma antes de la administración del compuesto de ensayo. Luego se administró a las ratas por vía oral el compuesto de

ensayo (3 mg/kg de peso corporal/5 mL) suspendido en metilcelulosa al 0,5 %, utilizando un tubo gástrico. Se inició el ensayo de tolerancia a la glucosa (1 g/kg de peso corporal/5 mL) 60 minutos después. Se extrajo sangre a los 30 minutos de haber empezado con la carga de glucosa, y se midieron el nivel de glucosa en plasma y el nivel de insulina del suero. El nivel de glucosa en plasma se midió utilizando un analizador automático (HITACHI 7070) y el nivel de insulina se midió usando un kit de radioinmunoensayo (marca registrada: kit de insulina SHIONORIA (fabricado por Shionogi & Co., Ltd.)).

El nivel de glucosa en plasma y el nivel de insulina del compuesto de ensayo se expresan en un valor (%) respecto del grupo control y se indican en la tabla 10.

Tabla 10

Compuesto de ensayo	Nivel de glucosa en plasma (% de	Nivel de insulina

(Ejemplo N°)	control)	(% de control)
95	82	188
109	73	205
112	76	255

Tal como se indicó previamente, el compuesto de la presente invención tiene un efecto superior de reducción del nivel de glucosa en plasma y un efecto insulinotrópico superior, y es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes y similares.

Ejemplo de formulación 1 (producción de la cápsula)

1) compuesto del ejemplo 95	30 mg
2) polvo fino de celulosa	10 mg
3) lactosa	19 mg
4) estearato de magnesio	1 mg
total	60 mg

Se mezclan 1), 2), 3) y 4) y se envasan en

1166
1159

cápsulas de gelatina.

Ejemplo de formulación 2 (producción del comprimido)

1) compuesto del ejemplo 95	30 g
2) lactosa	50 g
3) almidón de maíz	15 g
4) carboximetilcelulosa cálcica	44 g
5) estearato de magnesio	1 g
total de 1000 comprimidos	140 g

Las cantidades totales de 1), 2) y 3), y 30 g de 4) se amasan con agua, se secan al vacío y se granulan. Los gránulos se mezclan con 14 g de 4) y 1 g de 5) y la mezcla se comprime con una máquina tableteadora, obteniendo 1000 comprimidos que contienen 30 mg de compuesto del ejemplo 95 por comprimido.

El compuesto y el agente farmacéutico de la presente invención muestran una actividad inhibidora de la peptidasa superior (preferentemente de la dipeptidil-peptidasa IV) y son útiles como agentes

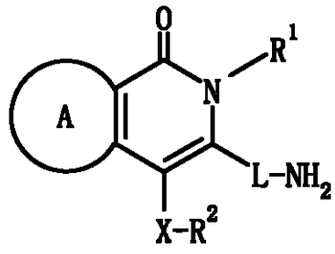
para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes y similares.

Esta solicitud se basa en las solicitudes de patente Nros. 2001-27349, 2001-292388 y 2001-382232 registradas en Japón, cuyos contenidos están incorporados en la presente por referencia. Todas las referencias citadas en la presente, incluyendo patentes, solicitudes de patentes y publicaciones, están incorporadas por referencia en su totalidad.

1161

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

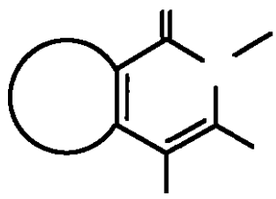
X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un

16. Un cristal de (E)-3-[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-2-propenamida o una sal del mismo.

17. Un cristal de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida o una sal del mismo.

18. Un cristal de 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]oxi]acetamida o una sal del mismo.

19. Un agente farmacéutico que contiene un compuesto de la fórmula



donde

grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

L es un grupo hidrocarburo divalente

o una sal del mismo, excepto 3-(aminometil)-2,6,7-trimetil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona, 3-(aminometil)-2-metil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona, 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona y 3-(aminometil)-2-isopropil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anillo aromático de 5 a 10 miembros para el anillo A es un anillo de benceno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de

a) un átomo de halógeno,

b) un grupo nitro,

c) un grupo ciano,

d) un grupo alquilendioxi C_{1-3},

e) un grupo alquilo C_{1-10} o un grupo alquenilo C_{2-10}, donde cada uno tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo carbamoilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alcanoilamino que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxicarbonilamino que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilamino que tiene 1 a 8 átomos de carbono,

f) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido,

g) un grupo acilo,

h) un grupo amino opcionalmente sustituido,

i) un grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono,

j) un grupo tiol opcionalmente sustituido, y

k) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es un grupo alquilo que tiene 4 a 10 átomos de carbono.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es un enlace u -O-.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el grupo hidrocarburo divalente para L es un grupo alquileno que tiene 1 a 10 átomos de carbono.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 es un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomo(s) de carbono, un grupo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene 7 a 13 átomos de carbono, donde cada uno tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de átomo de halógeno, grupo hidroxi, grupo nitro, grupo amino, grupo alquilo opcionalmente halogenado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, grupo heterocíclico aromático y grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carbonitrilo,

ácido 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxílico,

2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxamida,

2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo,

(E)-3-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-2-propenamida,

(E)-3-[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-2-propenamida,

3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida,

2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]oxi]acetamida,

o una sal de los mismos.

11. Un cristal de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carbonitrilo o una sal del mismo.

12. Un cristal de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxamida o una sal del mismo.

13. Un cristal de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxamida o una sal del mismo.

14. Un cristal de 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo o una sal del mismo.

15. Un cristal de (E)-3-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-2-propenamida o una sal del mismo.

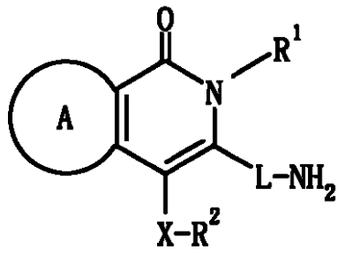
1175
1169

16. Un cristal de (E)-3-[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-2-propenamida o una sal del mismo.

17. Un cristal de 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida o una sal del mismo.

18. Un cristal de 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]oxi]acetamida o una sal del mismo.

19. Un agente farmacéutico que contiene un compuesto de la fórmula



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

L es un grupo hidrocarburo divalente,

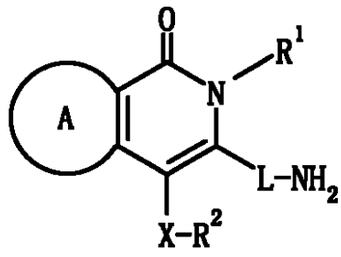
o una sal del mismo.

20. Un agente farmacéutico que comprende el agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 19 en combinación con al menos un miembro seleccionado de una preparación de insulina, un sensibilizador de

1171

insulina, un inhibidor de la α-glucosidasa, una biguanida y un secretagogo de insulina.

21. Un agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes, que contiene un compuesto de la fórmula



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

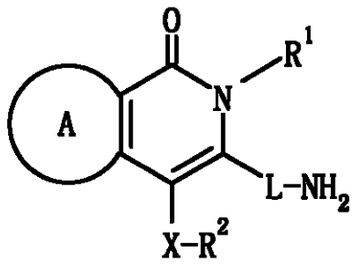
R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

L es un grupo hidrocarburo divalente,

o una sal del mismo o una prodroga del mismo.

22. Un agente para la profilaxis o el tratamiento de complicaciones diabéticas, que contiene un compuesto de la fórmula



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

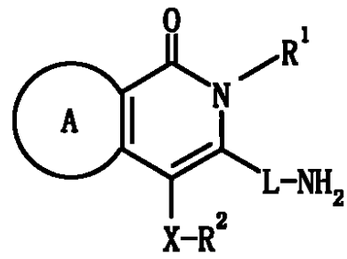
R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

L es un grupo hidrocarburo divalente,

una sal del mismo o una prodroga del mismo.

23. Un agente para la profilaxis o el tratamiento de la tolerancia alterada a la glucosa, que contiene un compuesto de la fórmula



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

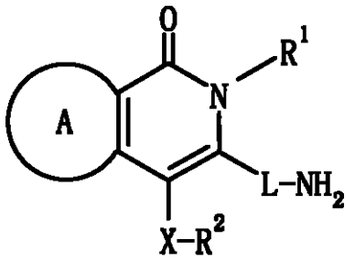
R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

L es un grupo hidrocarburo divalente,

una sal del mismo o una prodroga del mismo.

24. Un agente para la profilaxis o el tratamiento de la obesidad, que contiene un compuesto de la fórmula



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

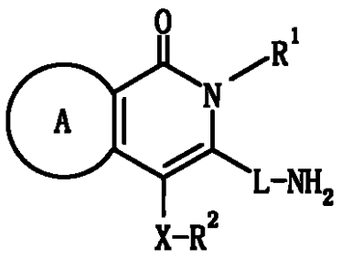
R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

L es un grupo hidrocarburo divalente,

una sal del mismo o una prodroga del mismo.

25. Un inhibidor de la peptidasa que contiene un compuesto de la fórmula



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

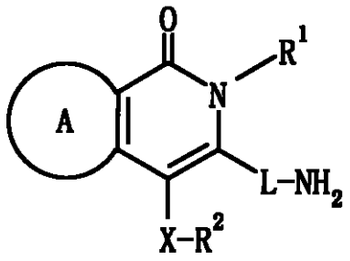
L es un grupo hidrocarburo divalente,

una sal del mismo o una prodroga del mismo.

26. El inhibidor de acuerdo con la reivindicación 25, donde la peptidasa es dipeptidil-dipeptidasa IV.

27. Un método de profilaxis o tratamiento de la diabetes en un mamífero, que comprende la administración de un compuesto de la fórmula

1178
187



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

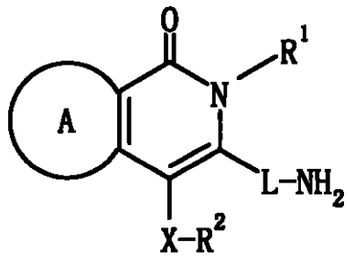
X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

L es un grupo hidrocarburo divalente,

1179

una sal del mismo o una prodroga del mismo al mamífero.

28. Un método de profilaxis o tratamiento de complicaciones diabéticas en un mamífero, que comprende la administración de un compuesto de la fórmula



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico

1180
1196

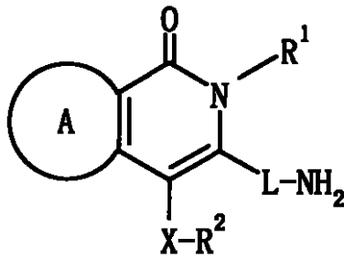
opcionalmente sustituido;

X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

L es un grupo hidrocarburo divalente,

una sal del mismo o una prodroga del mismo al mamífero.

29. Un método de profilaxis o tratamiento de tolerancia alterada a la glucosa en un mamífero, que comprende la administración de un compuesto de la fórmula



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

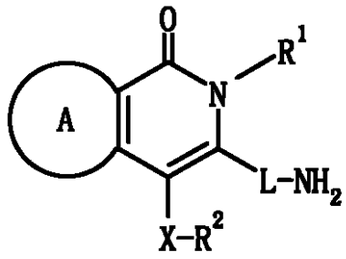
X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

L es un grupo hidrocarburo divalente,

una sal del mismo o una prodroga del mismo al mamífero.

30. Un método de profilaxis o tratamiento de obesidad en un mamífero, que comprende la administración de un compuesto de la fórmula

1182
1188



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

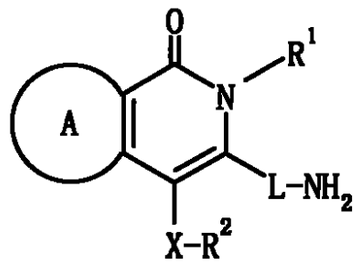
X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

1183 H84

L es un grupo hidrocarburo divalente,

una sal del mismo o una prodroga del mismo al mamífero.

31. Un método para inhibir la peptidasa en un mamífero, que comprende la administración de un compuesto de la fórmula



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico

1184 +60

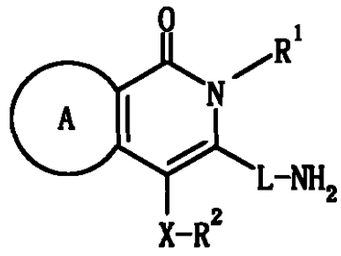
opcionalmente sustituido;

X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

L es un grupo hidrocarburo divalente,

una sal del mismo o una prodroga del mismo al mamífero.

32. Uso de un compuesto de la fórmula



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros

1185

opcionalmente sustituido;

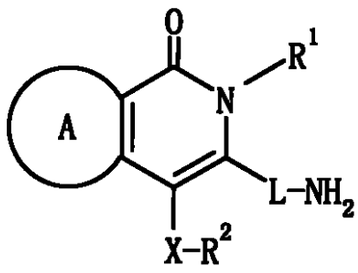
R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

L es un grupo hidrocarburo divalente,

una sal del mismo o una prodroga del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes.

33. Uso de un compuesto de la fórmula



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

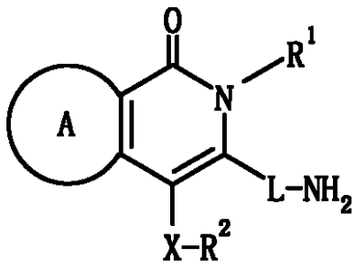
X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

L es un grupo hidrocarburo divalente,

1187 443

una sal del mismo o una prodroga del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de complicaciones diabéticas.

34. Uso de un compuesto de la fórmula



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

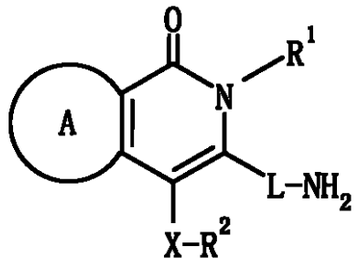
1188
1144

X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

L es un grupo hidrocarburo divalente,

una sal del mismo o una prodroga del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de la tolerancia alterada a la glucosa.

35. Uso de un compuesto de la fórmula



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros

1189 H45

opcionalmente sustituido;

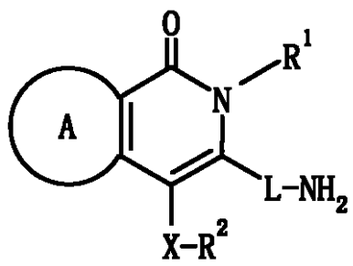
R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

L es un grupo hidrocarburo divalente,

una sal del mismo o una prodroga del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de la obesidad.

36. Uso de un compuesto de la fórmula



(I)

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

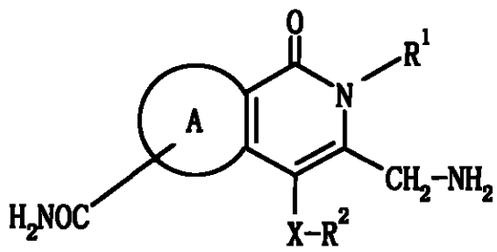
X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

L es un grupo hidrocarburo divalente,

1191 1667

una sal del mismo o una prodroga del mismo para la producción de un inhibidor de la peptidasa.

37. Un método de producción de un compuesto de la fórmula



donde

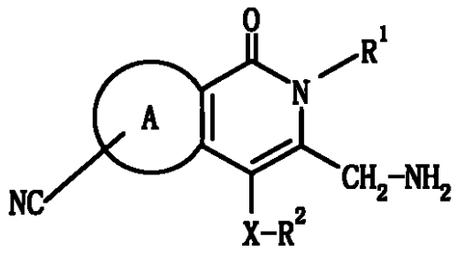
el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; y

1192
148

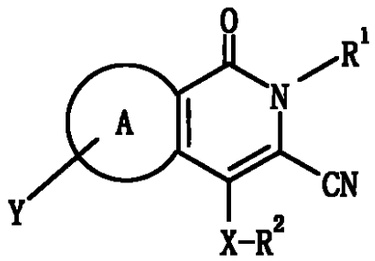
X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido),

o una sal del mismo, que comprende someter a hidrólisis un compuesto de la fórmula



donde los símbolos son como se definieron con anterioridad, o una sal del mismo.

38. Un compuesto de la fórmula



1193
1169

donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

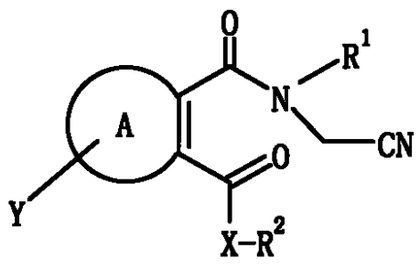
X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); e

Y es un átomo de halógeno,

o una sal del mismo.

39. Un compuesto de la fórmula

1194
1200



donde

el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros;

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-NR^3-$ (R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); e

Y es un átomo de halógeno,

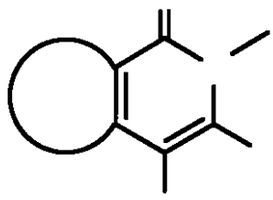
1195.
1204

o una sal del mismo.

1196
+902

Resumen

La presente invención provee un compuesto de la fórmula



donde el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; X es un enlace y similares; y L es un grupo hidrocarburo divalente o una sal del mismo, excepto 3-(aminometil)-2,6,7-trimetil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona, 3-(aminometil)-2-metil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona, 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona y 3-(aminometil)-2-isopropil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona. El compuesto muestra una superior actividad inhibidora de la peptidasa y es útil como agente para la profilaxis o

1197
~~703~~

el tratamiento de la diabetes y similares.

1198

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 August 2002 (15.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/062764 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 217/24, A61K 31/472, C07D 401/12, A61K 31/4725, C07D 401/06, 417/06, 405/06, 495/04, A61K 31/4365, C07D 413/04, 401/04, 417/04 // (C07D 495/04, 333:00, 221:00)

(21) International Application Number: PCT/JP02/00831

(22) International Filing Date: 1 February 2002 (01.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

2001-27349	2 February 2001 (02.02.2001)	JP
2001-292388	25 September 2001 (25.09.2001)	JP
2001-382232	14 December 2001 (14.12.2001)	JP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: OI, Satoru [JP/JP]; 7-10-509, Ayamekiminami 1-chome, Nara-shi, Nara 631-0033 (JP). IKEDOU, Koji [JP/JP]; 6-4, Besshochokobayashi, Himeji-shi, Hyogo 671-0222 (JP). TAKEUCHI, Koji [JP/JP]; 50-B-204, Yamadaminami, Suita-shi, Osaka 565-0823 (JP). OGINO, Masaki [JP/JP]; 15-13, Kamino-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo 663-8021 (JP). BANNO, Yoshihiro [JP/JP]; 17-17-202, Meishincho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1128 (JP). TAWADA, Hiroyuki [JP/JP]; 11-1, Miyanokawahara 1-chome, Takatsuki-shi, Osaka 569-1032 (JP). YAMANE, Taibei [JP/JP]; 10-6-203, Tsukimigaoka, Nigawa, Takarazuka-shi, Hyogo 665-0067 (JP).

(74) Agent: TAKASHIMA, Hajime; Fujimura Yamato Seimei Bldg., 2-14, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0044 (JP).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

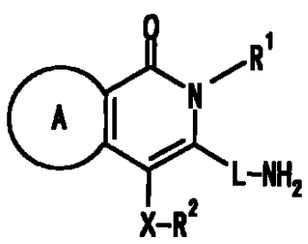
(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/062764 A1

(54) Title: FUSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS



(I)

(57) Abstract: The present invention provides a compound of the formula: wherein ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring; R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group; X is a bond and the like; and L is a divalent hydrocarbon group, and a salt thereof, except 3-(aminomethyl)-2,6,7-trimethyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone, 3-(aminomethyl)-2-methyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone, 3-(aminomethyl)-6-chloro-2-methyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone and 3-(aminomethyl)-2-isopropyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone. The compound shows a superior peptidase-inhibitory activity and is useful as an agent for the prophylaxis or treatment of diabetes and the like.

DESCRIPTION

FUSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to a novel fused heterocyclic compound having a peptidase (preferably dipeptidyl dipeptidase IV) inhibitory activity, which is useful as a prophylactic or therapeutic agent of diabetes and the like.

BACKGROUND ART

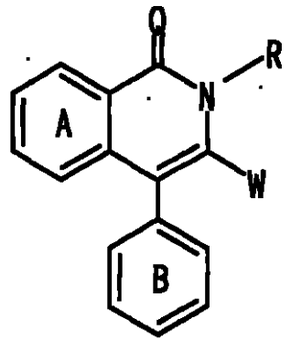
Peptidase is known to relate to various diseases. Dipeptidyl dipeptidase IV (hereinafter sometimes to be abbreviated as DPP-IV), which is one kind of peptidases, is serine protease that specifically binds with a peptide containing proline (or alanine) at the 2nd from the N terminal and cleaves the C-terminal side of the proline (or alanine) to produce dipeptide. DPP-IV has been shown to be the same molecule as CD26, and reported to be also involved in the immune system. While the role of DPP-IV in mammals has not been entirely clarified, it is considered to play an important role in the metabolism of neuropeptides, activation of T cells, adhesion of cancerous cells to endothelial cells, invasion of HIV into cells and the like. Particularly, from the aspect of glycometabolism, DPP-IV is involved in the inactivation of GLP-1 (glucagon-like peptide-1) and GIP (Gastric inhibitory peptide/Glucose-dependent insulinotropic peptide), which are incretins. With regard to GLP-1, moreover, its half-life in plasma is as short as 1-2 minutes, and GLP-1 is known to be degraded by DPP-IV and markedly lose its physiological activity because GLP-1(9-36)amide, which is a degradation product by DPP-IV, acts on GLP-1 receptor as an antagonist. It is also known that suppression of degradation of GLP-1 by inhibiting activity of DPP-IV leads to potentiation of physiological activity that GLP-1 shows, such as glucose concentration-dependent insulinotropic effect

and the like. From these facts, a compound having a DPP-IV inhibitory activity is expected to show effect on impaired glucose tolerance, postprandial hyperglycemia and fasting hyperglycemia observed in type I and type II diabetes and the like, , obesity or diabetic complications associated therewith and the like.

As therapeutic agents of diabetes now in use, a sulfonylurea, a biguanide, an α-glucosidase inhibitor and the like are known. While a sulfonylurea produce a potent hypoglycemic action, it sometimes causes serious hypoglycemia and requires attention during use. A biguanide easily causes lactic acidosis which is a relatively serious side effect. An α-glucosidase inhibitor delays digestion and absorption of glucose in the gastrointestinal tract and suppresses increase in the blood glucose level after meal, but side effects of sense of distension, diarrhea and the like are problematic (JOSLIN'S DIABETES MELLITUS 13Th Edition 521-522).

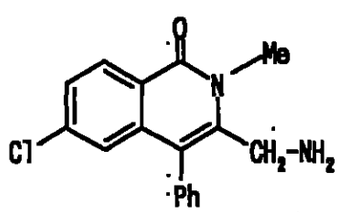
Isoquinolone compounds are described in the following publications.

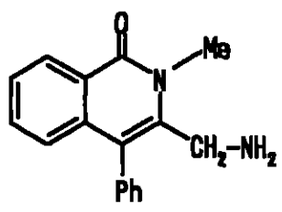
(1) JP-A-7-76573 describes a compound of the formula

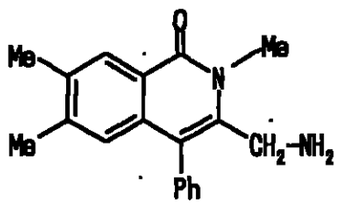


wherein ring A and ring B are optionally substituted benzene rings; Q is an oxygen atom or a sulfur atom; R is a hydrogen atom, an optionally substituted hydrocarbon group and the like; W is $-CH_2OH$, $-CH_2NHR^1$, -

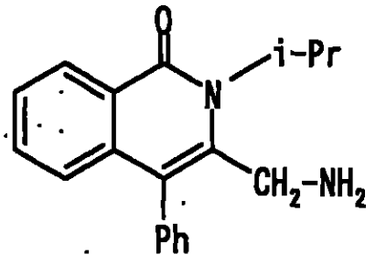
$CH_2CH_2NHR^1$ (R^1 is hydrogen atom or optionally substituted hydrocarbon group) and the like, as a starting material compound of a compound having a calcium antagonistic action and the like, wherein the specific examples are





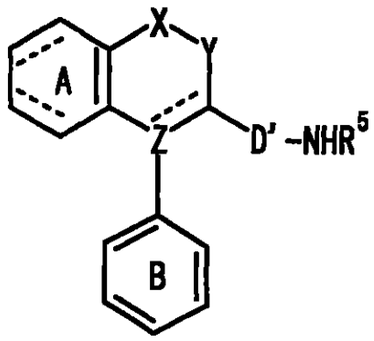


(2) Archiv der Pharmazie, vol. 324, pp. 809-814 (1991) describes a compound of the formula



as a starting material compound of a compound having an anticonvulsant action.

(3) JP-A-7-10844 describes a compound of the formula



wherein ring A is optionally substituted; ring B is an optionally substituted benzene ring; one of X and Y is -

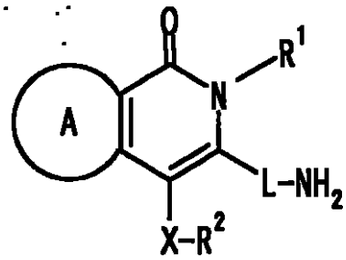
NR^1- (R^1 is a hydrogen atom, an optionally substituted hydrocarbon group and the like), -O- or -S-, the other is -CO-, -CS- and the like; ------ is a single bond or a double bond; Z is a carbon atom and the like; D' is a C_{1-3} alkylene group; and R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group] as a starting material compound of a compound having an acyl-CoA cholesterol acyl transferase (ACAT) inhibitory action and the like.

However, there is no report showing that these compounds have a peptidase (preferably DPP-IV) inhibitory activity.

There is a demand on the development of a compound having a peptidase (preferably DPP-IV) inhibitory activity, useful as a prophylactic or therapeutic drug of diabetes and the like and having superior properties in terms of efficacy, duration of action, specificity, low toxicity and the like.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present inventors have first found that a compound of the formula



(I)

wherein

ring A	is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;
R^1 and R^2	are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;
X	is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$

(R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

L is a divalent hydrocarbon group,

and a salt thereof,

which are characterized by the chamical structure where an amino group is bonded to a fused heterocycle via a divalent hydrocarbon group,

have a superior peptidase (preferably DPP-IV) inhibitory activity and are useful as a prophylactic or therapeutic agent of diabetes and the like. Based on this finding, the present inventors have conducted intensive studies and completed the present invention.

Accordingly, the present invention relates to:

1) a compound of the formula (I) or a salt thereof except 3-(aminomethyl)-2,6,7-trimethyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone, 3-(aminomethyl)-2-methyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone, 3-(aminomethyl)-6-chloro-2-methyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone and 3-(aminomethyl)-2-isopropyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone,

2) the compound of 1), wherein the 5 to 10-membered aromatic ring for ring A is a benzene ring;

3) the compound of 1), wherein the ring A is a 5 to 10-membered aromatic ring optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from

a) a halogen atom,

b) a nitro group,

c) a cyano group,

d) a C_{1-3} alkylenedioxy group,

e) a C_{1-10} alkyl group or a C_{2-10} alkenyl group, each optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from a halogen atom, a hydroxy group, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group having 2 to 8 carbon atoms, a carbamoyl group, a cyano group, an amino group, an alkanoylamino group having 2 to 8 carbon atoms, an alkoxycarbonylamino group having 2 to 8 carbon atoms, an alkylsulfonylamino group having 1 to 8 carbon atoms,

f) an optionally substituted hydroxy group,
g) an acyl group,
h) an optionally substituted amino group,
i) an aryl group having 6 to 14 carbon atoms,
j) an optionally substituted thiol group, and
k) an optionally substituted heterocyclic group,
4) the compound of 1), wherein R^1 is an alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s),
5) the compound of 1), wherein R^1 is an alkyl group having 4 to 10 carbon atoms,
6) the compound of 1), wherein X is a bond or -O-,
7) the compound of 1), wherein the divalent hydrocarbon group for L is an alkylene group having 1 to 10 carbon atom(s),
8) the compound of 1), wherein R^2 is an optionally substituted hydrocarbon group,
9) the compound of 1), wherein R^2 is an alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s), an aryl group having 6 to 14 carbon atoms or an aralkyl group having 7 to 13 carbon atoms, each optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from halogen atom, hydroxy group, nitro group, amino group, optionally halogenated alkyl group having 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy group having 1 to 6 carbon atom(s), aromatic heterocyclic group and cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms,
10) the compound of 1), which is 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carbonitrile,
2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid,
2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carboxamide,
ethyl 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate,
(E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-2-propenamide,

(E)-3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-2-propenamide,
3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide,
2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]oxy]acetamide,
or a salt thereof,
11) a crystal of 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carbonitrile or a salt thereof,
12) a crystal of 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carboxamide or a salt thereof,
13) a crystal of 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carboxamide or a salt thereof,
14) a crystal of ethyl 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate or a salt thereof,
15) a crystal of (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-2-propenamide or a salt thereof,
16) a crystal of (E)-3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-2-propenamide or a salt thereof,
17) a crystal of 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide or a salt thereof,
18) a crystal of 2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]oxy]acetamide or a salt thereof,
19) a pharmaceutical agent containing a compound of the formula (I) or a salt thereof,
20) a pharmaceutical agent comprising the pharmaceutical agent of 19) above in combination with at least one member selected from an insulin preparation, an insulin

sensitizer, an α-glucosidase inhibitor, a biguanide and an insulin secretagogue,

21) an agent for prophylaxis or treatment of diabetes, which contains a compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof,

22) an agent for prophylaxis or treatment of diabetic complications, which contains a compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof,

23) an agent for prophylaxis or treatment of impaired glucose tolerance, which contains a compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof,

24) an agent for prophylaxis or treatment of obesity, which contains a compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof,

25) a peptidase inhibitor containing a compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof,

26) the inhibitor of 25) above, wherein the peptidase is dipeptidyl dipeptidase IV,

27) a method of prophylaxis or treatment of diabetes in a mammal, which method comprising administering a compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof to the mammal,

28) a method of prophylaxis or treatment of diabetic complications in a mammal, which method comprising administering a compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof to the mammal,

29) a method of prophylaxis or treatment of impaired glucose tolerance in a mammal, which method comprising administering a compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof to the mammal,

30) a method of prophylaxis or treatment of obesity in a mammal, which method comprising administering a compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof to the mammal,

31) a method of inhibiting peptidase in a mammal, which method comprising administering a compound of the

formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof to the mammal,

32) use of a compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof for production of an agent for prophylaxis or treatment of diabetes,

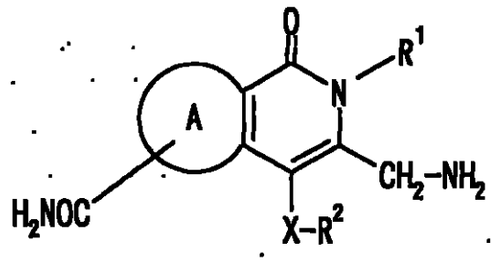
33) use of a compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof for production of an agent for prophylaxis or treatment of diabetic complications,

34) use of a compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof for production of an agent for prophylaxis or treatment of impaired glucose tolerance,

35) use of a compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof for production of an agent for prophylaxis or treatment of obesity,

36) use of a compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof for production of a peptidase inhibitor,

37) a production method of a compound of the formula



wherein

ring A is a 5 to 10-membered aromatic ring;

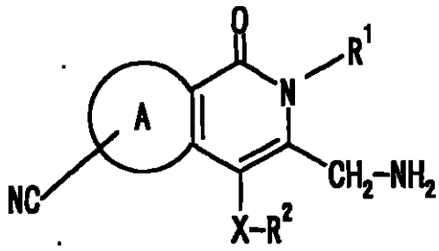
R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

and

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group),

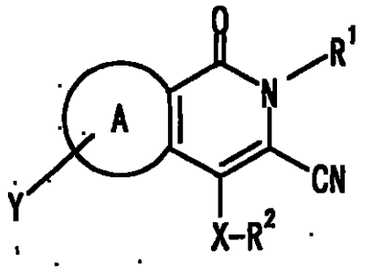
or a salt thereof, which method comprises subjecting a

compound of the formula



wherein the symbols are as defined above, or a salt thereof, to hydrolysis,

38) a compound of the formula



wherein

ring A is a 5 to 10-membered aromatic ring;

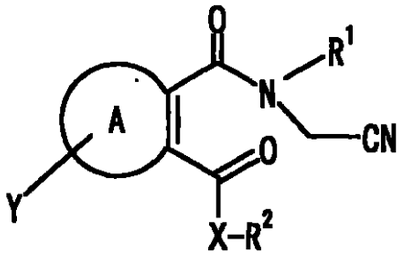
R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

Y is a halogen atom,

or a salt thereof,

39) a compound of the formula



wherein

ring A is a 5 to 10-membered aromatic ring;

R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

Y is a halogen atom,

or a salt thereof, and the like.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Each symbol of the formula (I) is described in detail in the following.

The "5 to 10-membered aromatic ring" of the "optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring" for ring A is, for example, a 5 to 10-membered aromatic hydrocarbon ring or a 5 to 10-membered aromatic heterocycle.

Preferable examples of the 5 to 10-membered aromatic hydrocarbon ring include benzene, naphthalene and the like.

Preferable examples of the 5 to 10-membered aromatic heterocycle include a 5 to 10-membered aromatic heterocycle containing 1 to 4 heteroatom(s) selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom as a ring-constituting atom, besides carbon atoms, such as furan, thiophene, pyrrole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, imidazole, pyrazole, 1,2,3-

oxadiazole, furazan, 1,2,3-thiadiazole, 1,2,3-triazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, triazine, benzofuran, isobenzofuran, benzo[b]thiophene, indole, isoindole, 1H-indazole, benzimidazole, benzoxazole, 1,2-benzoisoxazole, benzothiazole, 1,2-benzoisothiazole, 1H-benzotriazole, quinoline, isoquinoline and the like.

The "5 to 10-membered aromatic ring" is preferably a benzene ring, a naphthalene ring, a thiophene ring, a pyridine ring and the like. Of these, a benzene ring is preferable.

The "5 to 10-membered aromatic ring" optionally has 1 to 3 substituent(s) at substitutable position(s). Examples of the substituent include "halogen atom", "nitro group", "cyano group", "C_{1-3} alkylenedioxy group", "optionally substituted alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s)", "optionally substituted alkenyl group having 2 to 10 carbon atoms", "optionally substituted alkynyl group having 2 to 10 carbon atoms", "optionally substituted cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms", "optionally substituted cycloalkenyl group having 3 to 10 carbon atoms", "optionally substituted cycloalkadienyl group having 4 to 10 carbon atoms", "optionally substituted aryl group having 6 to 14 carbon atoms", "optionally substituted heterocyclic group", "acyl group", "optionally substituted amino group", "optionally substituted hydroxy group", "optionally substituted thiol group", "amidino group" and the like.

As the "halogen atom", for example, fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like can be used, with preference given to fluorine, chlorine and bromine.

Examples of the "C_{1-3} alkylenedioxy group" include methylenedioxy, ethylenedioxy and the like.

As the "alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s)" of the "optionally substituted alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s)", for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.-butyl, t.-butyl, pentyl,

isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl and the like can be used.

As the "alkenyl group having 2 to 10 carbon atoms" of the "optionally substituted alkenyl group having 2 to 10 carbon atoms", for example, ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl, 5-hexenyl, 1-heptenyl, 1-octenyl and the like can be used.

As the "alkynyl group having 2 to 10 carbon atoms" of the "optionally substituted alkynyl group having 2 to 10 carbon atoms", for example, ethynyl, 1-propinyl, 2-propinyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-pentinyl, 2-pentinyl, 3-pentinyl, 4-pentinyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl, 1-heptinyl, 1-octinyl and the like can be used.

The aforementioned "alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s)", "alkenyl group having 2 to 10 carbon atoms" and "alkynyl group having 2 to 10 carbon atoms" optionally have 1 to 3 substituent(s) at substitutable position(s).

As these substituents, for example, cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms, aryl group having 6 to 14 carbon atoms (e.g., phenyl, naphthyl and the like), aromatic heterocyclic group (e.g., thienyl, furyl, pyridyl, oxazolyl, thiazolyl, quinolyl and the like), non-aromatic heterocyclic group (e.g., tetrahydrofuryl, morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolizinyl, piperazinyl and the like), aralkyl group having 7 to 13 carbon atoms, amino group optionally mono or di-substituted by alkyl having 1 to 4 carbon atom(s) or acyl group having 2 to 8 carbon atoms (e.g., alkanoyl group, alkoxycarbonyl group and the like),

alkylsulfonylamino group having 1 to 8 carbon atom(s), amidino group, acyl group having 2 to 8 carbon atoms (e.g., alkanoyl group, alkoxycarbonyl group and the like), alkylsulfonyl group having 1 to 8 carbon atom(s), carbamoyl group optionally mono or di-substituted by alkyl having 1 to 4 carbon atom(s), sulfamoyl group optionally mono or di-substituted by alkyl having 1 to 4 carbon atom(s), carboxyl group , hydroxy group, alkoxy group having 1 to 6 carbon atom(s) optionally substituted by 1 to 3 halogen atom(s) (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like), alkenyloxy group having 2 to 5 carbon atoms optionally substituted by 1 to 3 halogen atom(s) (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like), cycloalkyloxy group having 3 to 7 carbon atoms, aralkyloxy group having 7 to 13 carbon atoms, aryloxy group having 6 to 14 carbon atoms (e.g., phenyloxy, naphthyloxy and the like), thiol group, alkylthio group having 1 to 6 carbon atom(s) optionally substituted by 1 to 3 halogen atom(s) (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like), aralkylthio group having 7 to 13 carbon atoms, arylthio group having 6 to 14 carbon atoms (e.g., phenylthio, naphthylthio and the like), sulfo group, cyano group, azide group, nitro group, nitroso group, halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) and the like can be used.

The "cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms" of the "optionally substituted cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms" is, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, bicyclo[2.2.1]heptyl, bicyclo[2.2.2]octyl, bicyclo[3.2.1]octyl, bicyclo[3.2.2]nonyl, bicyclo[3.3.1]nonyl, bicyclo[4.2.1]nonyl, bicyclo[4.3.1]decyl and the like.

The "cycloalkenyl group having 3 to 10 carbon atoms" of the "optionally substituted cycloalkenyl group

having 3 to 10 carbon atoms" is, for example, 2-cyclopenten-1-yl, 3-cyclopenten-1-yl, 2-cyclohexen-1-yl, 3-cyclohexen-1-yl and the like.

The "optionally substituted cycloalkadienyl group having 4 to 10 carbon atoms" of the "optionally substituted cycloalkadienyl group having 4 to 10 carbon atoms" is, for example, 2,4-cyclopentadien-1-yl, 2,4-cyclohexadien-1-yl, 2,5-cyclohexadien-1-yl and the like.

The "aryl group having 6 to 14 carbon atoms" of the "optionally substituted aryl group having 6 to 14 carbon atoms" is, for example, phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, acenaphthylenyl, biphenylyl and the like. Of these, phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and the like are preferable.

The "heterocyclic group" of the "optionally substituted heterocyclic group" is exemplified by non-aromatic heterocyclic group and aromatic heterocyclic group.

The non-aromatic heterocyclic group is, for example, 5 to 7-membered monocyclic non-aromatic heterocyclic group or fused non-aromatic heterocyclic group, containing 1 to 4 heteroatom(s) selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom as a ring-constituting atom, besides carbon atoms. The non-aromatic fused heterocycle group is, for example, a group wherein these 5 to 7-membered monocyclic non-aromatic heterocyclic groups and a 6-membered ring containing 1 or 2 nitrogen atom(s), a benzene ring or a 5-membered ring containing one sulfur atom are fused and the like.

Preferable examples of the non-aromatic heterocyclic group include 1-pyrrolizinyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, 1-piperazinyl, hexamethylenimin-1-yl, oxazolidin-3-yl, thiazolidin-3-yl, imidazolidin-3-yl, 2-oxoimidazolidin-1-yl, 2,4-dioxoimidazolidin-3-yl, 2,4-dioxooxazolidin-3-yl, 2,4-

dioxothiazolidin-3-yl, 1,3-dioxoisoindol-2-yl, 5-oxooxadiazol-3-yl, 5-oxothiadiazol-3-yl and the like.

The aromatic heterocyclic group is, for example, a 5 to 7-membered monocyclic aromatic heterocyclic group or fused aromatic heterocyclic group, containing 1 to 4 heteroatom(s) selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom as a ring-constituting atom, besides carbon atoms. The fused aromatic heterocyclic group is, for example, a group where these 5 to 7-membered monocyclic aromatic heterocyclic groups and a 6-membered ring containing 1 or 2 nitrogen atom(s), a benzene ring or a 5-membered ring containing one sulfur atom are fused and the like.

Preferable examples of the aromatic heterocyclic group include 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 2-pyrazinyl, 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, tetrazol-4-yl, tetrazol-5-yl, 2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 2-quinazolyl, 4-quinazolyl, 2-quinoxalyl, 2-benzofuryl, 3-benzofuryl, 2-benzothienyl, 3-benzothienyl, 2-benzoxazolyl, 2-benzothiazolyl, benzimidazol-1-yl, benzimidazol-2-yl, indol-1-yl, indol-3-yl, 1H-indazol-3-yl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-6-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl and the like.

The substituent of the aforementioned "optionally substituted cycloalkyl group having 3 to 10 carbon

atoms", "optionally substituted cycloalkenyl group having 3 to 10 carbon atoms", "optionally substituted cycloalkadienyl group having 4 to 10 carbon atoms", "optionally substituted aryl group having 6 to 14 carbon atoms" and "optionally substituted heterocyclic group" is, for example, alkyl group having 1 to 6 carbon atom(s) optionally substituted by 1 to 3 halogen atom(s) (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like); alkenyl group having 2 to 6 carbon atoms optionally substituted by 1 to 3 halogen atom(s) (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like); cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms; aryl group having 6 to 14 carbon atoms (e.g., phenyl, naphthyl and the like); aromatic heterocyclic group (e.g., thienyl, furyl, pyridyl, oxazolyl, thiazolyl and the like); non-aromatic heterocyclic group (e.g., tetrahydrofuryl, morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolizinyl, piperazinyl and the like); aralkyl group having 7 to 13 carbon atoms; amino group optionally mono or di-substituted by alkyl group having 1 to 4 carbon atom(s) or acyl group having 1 to 15 carbon atom(s) (preferably having 2 to 8 carbon atoms) (e.g., alkanoyl group and the like), such as amino, mono- or di-C_{2-10} alkanoylamino, C_{1-10} alkoxy-carbonylamino, carbamoylamino, mono- or di-C_{1-10} alkyl-carbamoylamino, C_{6-14} aryl-carbonylamino, C_{3-10} cycloalkyl-carbonylamino, C_{7-13} aralkyloxy-carbonylamino, mono- or di-C_{1-10} alkylsulfonylamino, C_{6-14} arylsulfonylamino, C_{1-6} alkoxy-carbamoylamino and the like; amidino group; acyl group having 2 to 8 carbon atoms (e.g., alkanoyl group and the like); carbamoyl group optionally mono or di-substituted by alkyl group having 1 to 4 carbon atom(s); sulfamoyl group optionally mono or di-substituted by alkyl group having 1 to 4 carbon atom(s); carboxyl group; alkoxycarbonyl group having 2 to 8 carbon atoms; hydroxy group; alkoxy group having 1 to 6 carbon atom(s) optionally substituted by 1

to 3 halogen atom(s) (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like); alkenyloxy group having 2 to 5 carbon atoms optionally substituted by 1 to 3 halogen atom(s) (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like); cycloalkyloxy group having 3 to 7 carbon atoms; aralkyloxy group having 7 to 13 carbon atoms; aryloxy group having 6 to 14 carbon atoms(e.g., phenyloxy, naphthyloxy and the like); thiol group; alkylthio group having 1 to 6 carbon atom(s) optionally substituted by 1 to 3 halogen atom(s) (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like); aralkylthio group having 7 to 13 carbon atoms; arylthio group having 6 to 14 carbon atoms (e.g., phenylthio, naphthylthio and the like); sulfo group; cyano group; azide group; nitro group; nitroso group; halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like) and the like. The number of the substituent is, for example, 1 to 3.

The "acyl group" is, for example, a group of the formula: $-COR^4$, $-CO-OR^4$, $-SO_2R^4$, $-SOR^4$, $-PO_3R^4R^5$, $-CO-NR^{4a}R^{5a}$, $-CS-NR^{4a}R^{5a}$ wherein R^4 and R^5 are the same or different and each is hydrogen atom, optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group. R^{4a} and R^{5a} are the same or different and each is hydrogen atom, optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group and R^{4a} and R^{5a} may form, together with the adjacent nitrogen atom, an optionally substituted, nitrogen-containing heterocycle, and the like.

The "optionally substituted hydrocarbon group" for R^4, R^5, R^{4a} and R^{5a} is exemplified by "optionally substituted alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s)", "optionally substituted alkenyl group having 2 to 10 carbon atoms", "optionally substituted alkynyl group having 2 to 10 carbon atoms", "optionally substituted cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms", "optionally substituted cycloalkenyl group having 3 to

10 carbon atoms", "optionally substituted cycloalkadienyl group having 4 to 10 carbon atoms", "optionally substituted aryl group having 6 to 14 carbon atoms", "optionally substituted aralkyl group having 7 to 13 carbon atoms", "optionally substituted arylalkenyl group having 8 to 13 carbon atoms" and the like, which are mentioned as the substituents in ring A.

The "aralkyl group having 7 to 13 carbon atoms" of the "optionally substituted aralkyl group having 7 to 13 carbon atoms" is, for example, benzyl, phenethyl, naphthylmethyl and the like.

The "arylalkenyl group having 8 to 13 carbon atoms" of the "optionally substituted arylalkenyl group having 8 to 13 carbon atoms" is, for example, styryl and the like.

The substituent of the "optionally substituted aralkyl group having 7 to 13 carbon atoms" and "optionally substituted arylalkenyl group having 8 to 13 carbon atoms" is exemplified by that mentioned as the substituent in the aforementioned "optionally substituted cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms" and the like. The number of the substituent is, for example, 1 to 3.

The "optionally substituted heterocyclic group" for R^4, R^5, R^{4a} or R^{5a} is exemplified by that mentioned as the substituent in ring A.

The "nitrogen-containing heterocycle" of the "optionally substituted, nitrogen-containing heterocycle" formed by R^{4a} and R^{5a} together with the adjacent nitrogen atom is, for example, a 5 to 7-membered, nitrogen-containing heterocycle containing at least one nitrogen atom and further 1 or 2 heteroatom(s) selected from oxygen atom, sulfur atom and nitrogen atom as a ring-constituting atom, besides carbon atoms. Preferable examples of the nitrogen-containing heterocycle include pyrrolidine, imidazolidine,

pyrazolidine, piperidine, piperazine, morpholine, thiomorpholine and the like.

The nitrogen-containing heterocycle optionally has 1 or 2 substituent(s) at substitutable position(s). Examples of the substituent include hydroxy group, C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atom(s) (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like), C_{7-13} aralkyl group (e.g., benzyl, diphenylmethyl and the like) and the like.

Preferable examples of the "acyl group" include formyl, carboxyl, carbamoyl, C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl, isobutanoyl, isopentanoyl and the like), C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl and the like), C_{6-14} aryl-carbonyl (e.g., benzoyl, 1-naphthoyl, 2-naphthoyl and the like), C_{6-14} aryloxy-carbonyl (e.g., phenyloxycarbonyl, naphthyloxycarbonyl and the like), C_{7-13} aralkyloxy-carbonyl (e.g., benzyloxycarbonyl, phenethyloxycarbonyl and the like), mono- or di- (C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from halogen atom and C_{1-6} alkoxy-carbonyl)-carbamoyl (e.g., methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, ethylmethylcarbamoyl, propylcarbamoyl, trifluoroethylcarbamoyl and the like), C_{6-14} aryl-carbamoyl (e.g., phenylcarbamoyl and the like), C_{3-10} cycloalkyl-carbamoyl (e.g., cyclopropylcarbamoyl and the like), C_{7-13} aralkyl-carbamoyl (e.g., benzylcarbamoyl and the like), C_{1-6} alkylsulfonyl (e.g., methylsulfonyl and the like), C_{6-14} arylsulfonyl (e.g., phenylsulfonyl and the like), nitrogen-containing heterocycle-carbonyl optionally substituted by hydroxy (e.g., pyrrolidinylcarbonyl, piperidinocarbonyl and the like), C_{1-6} alkylsulfinyl (e.g., methylsulfinyl and the like), C_{1-6} alkoxy-carbamoyl (e.g., methoxycarbamoyl), aminocarbamoyl, hydroxycarbamoyl, thiocarbamoyl and the

like.

The "optionally substituted amino group" is, for example, amino group optionally substituted by 1 or 2 substituent(s) selected from alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s), alkenyl group having 2 to 10 carbon atoms, cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms, cycloalkenyl group having 3 to 10 carbon atoms, aryl group having 6 to 14 carbon atoms and acyl.

The "alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s)", "alkenyl group having 2 to 10 carbon atoms", "cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms", "cycloalkenyl group having 3 to 10 carbon atoms", "aryl group having 6 to 14 carbon atoms" and "acyl group" are exemplified by those mentioned as the substituent in ring A.

Preferable examples of the substituted amino group include mono- or di-C_{1-10} alkylamino (e.g., methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino, propylamino, dibutylamino), mono- or di-C_{2-10} alkenylamino (e.g., diallylamino), mono- or di-C_{3-10} cycloalkylamino (e.g., cyclohexylamino), mono- or di-C_{2-10} alkanoylamino (e.g., acetylamino, propionylamino, butanoylamino, isobutanoylamino, isopentanoylamino), C_{6-14} aryl-carbonylamino (e.g., benzoylamino), C_{6-14} arylamino (e.g., phenylamino), carbamoylamino, mono- or di-C_{1-10} alkyl-carbamoylamino (e.g., methylcarbamoylamino, dimethylcarbamoylamino), C_{1-10} alkoxy-carbonylamino (e.g., methoxycarbonylamino), C_{7-13} aralkyloxy-carbonylamino (e.g., benzyloxycarbonylamino), C_{3-10} cycloalkyl-carbonylamino (e.g., cyclopentylcarbonylamino, cyclohexylcarbonylamino), mono- or di-C_{1-10} alkylsulfonylamino (e.g., methylsulfonylamino, dimethylsulfonylamino), C_{6-14} arylsulfonylamino (e.g., phenylsulfonylamino), C_{1-6} alkoxy-carbamoylamino (e.g., methoxycarbamoylamino) and the like.

The "optionally substituted hydroxy group" is, for example, hydroxy group optionally substituted by "alkyl

group having 1 to 10 carbon atom(s)", "alkenyl group having 2 to 10 carbon atoms", "alkynyl group having 2 to 10 carbon atoms", "cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms", "cycloalkenyl group having 3 to 10 carbon atoms", "aryl group having 6 to 14 carbon atoms" or "aralkyl group having 7 to 13 carbon atoms", each of which is optionally substituted.

The "alkyl having 1 to 10 carbon atom(s)", "alkenyl group having 2 to 10 carbon atoms", "alkynyl group having 2 to 10 carbon atoms", "cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms", "cycloalkenyl group having 3 to 10 carbon atoms", "aryl group having 6 to 14 carbon atoms" and "aralkyl having 7 to 13 carbon atoms" are exemplified by those mentioned as the aforementioned R^4 and the like.

These "alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s)", "alkenyl group having 2 to 10 carbon atoms", "alkynyl group having 2 to 10 carbon atoms", "cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms", "cycloalkenyl group having 3 to 10 carbon atoms", "aryl group having 6 to 14 carbon atoms" and "aralkyl group having 7 to 13 carbon atoms" each optionally have 1 to 3 substituent(s) at substitutable position(s). Such substituents are, for example, halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like), alkoxy group having 1 to 3 carbon atom(s), alkoxycarbonyl group having 2 to 5 carbon atoms, alkanoyl group having 2 to 5 carbon atoms, cyano group, carbamoyl group, hydroxy group, cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms, carboxyl group, amino group, alkanoylamino group having 2 to 5 carbon atoms and the like.

The substituted hydroxy group is preferably "alkoxy group having 1 to 10 carbon atom(s)", "alkenyloxy group having 2 to 10 carbon atoms", "alkynyloxy group having 2 to 10 carbon atoms", "cycloalkyloxy group having 3 to 10 carbon atoms", "cycloalkenyloxy group having 3 to 10

carbon atoms", "aryloxy group having 6 to 14 carbon atoms", "aralkyloxy group having 7 to 13 carbon atoms" and the like, each optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like), alkoxy group having 1 to 3 carbon atom(s), alkoxycarbonyl group having 2 to 5 carbon atoms, alkanoyl group having 2 to 5 carbon atoms, cyano group, carbamoyl group, hydroxy group, carboxyl group, amino group, alkanoylamino group having 2 to 5 carbon atoms and cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms.

The "alkoxy group having 1 to 10 carbon atom(s)" is, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec.-butoxy, t.-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, hexyloxy, heptyloxy, nonyloxy and the like.

The "alkenyloxy group having 2 to 10 carbon atoms" is, for example, allyloxy, crotyloxy, 2-pentenyloxy, 3-hexenyloxy and the like.

The "alkynyloxy group having 2 to 10 carbon atoms" is, for example, ethynyloxy, propinyloxy, pentinyloxy and the like.

The "cycloalkyloxy group having 3 to 10 carbon atoms" is, for example, cyclobutoxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy and the like.

The "cycloalkenyloxy group having 3 to 10 carbon atoms" is, for example, 2-cyclopentenyloxy, 2-cyclohexenyloxy and the like.

The "aryloxy group having 6 to 14 carbon atoms" is, for example, phenoxy, naphthyloxy and the like.

The "aralkyloxy group having 7 to 13 carbon atoms" is, for example, benzyloxy, phenethyloxy, naphthylmethyloxy and the like.

The substituted hydroxy group is more preferably "alkoxy group having 1 to 10 carbon atom(s)", "cycloalkyloxy group having 3 to 10 carbon atoms" or

"aralkyloxy group having 7 to 13 carbon atoms", each optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like), alkoxy group having 1 to 3 carbon atom(s), alkoxycarbonyl group having 2 to 5 carbon atoms, alkanoyl group having 2 to 5 carbon atoms, cyano group, carbamoyl group, hydroxy group, carboxyl group, amino group, alkanoylamino group having 2 to 5 carbon atoms and cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms.

The "optionally substituted thiol group" is, for example, thiol group optionally substituted by "alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s)", "alkenyl group having 2 to 10 carbon atoms", "alkynyl group having 2 to 10 carbon atoms", "cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms", "cycloalkenyl group having 3 to 10 carbon atoms", "aryl group having 6 to 14 carbon atoms" or "aralkyl group having 7 to 13 carbon atoms", each of which is optionally substituted.

These "alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s)", "alkenyl group having 2 to 10 carbon atoms", "alkynyl group having 2 to 10 carbon atoms", "cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms", "cycloalkenyl group having 3 to 10 carbon atoms", "aryl group having 6 to 14 carbon atoms" and "aralkyl group having 7 to 13 carbon atoms" are exemplified by those mentioned as the aforementioned R^4 and the like.

These "alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s)", "alkenyl group having 2 to 10 carbon atoms", "alkynyl group having 2 to 10 carbon atoms", "cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms", "cycloalkenyl group having 3 to 10 carbon atoms", "aryl group having 6 to 14 carbon atoms" and "aralkyl group having 7 to 13 carbon atoms" each optionally have 1 to 3 substituent(s) at substitutable position(s). These substituents are, for example, halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like), alkoxy group having 1 to 3 carbon

atom(s), alkoxycarbonyl group having 2 to 5 carbon atoms, alkanoyl group having 2 to 5 carbon atoms, cyano group, carbamoyl group, hydroxy group, cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms, carboxyl group, amino group, alkanoylamino group having 2 to 5 carbon atoms and the like.

The substituted thiol group is preferably "alkylthio group having 1 to 10 carbon atom(s)", "alkenylthio group having 2 to 10 carbon atoms", "alkynylthio group having 2 to 10 carbon atoms", "cycloalkylthio group having 3 to 10 carbon atoms", "cycloalkenylthio group having 3 to 10 carbon atoms", "arylthio group having 6 to 14 carbon atoms ", "aralkylthio group having 7 to 13 carbon atoms" and the like, each optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like), alkoxy group having 1 to 3 carbon atom(s), alkoxycarbonyl group having 2 to 5 carbon atoms, alkanoyl group having 2 to 5 carbon atoms, cyano group, carbamoyl group, hydroxy group, carboxyl group, amino group, alkanoylamino group having 2 to 5 carbon atoms and cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms.

The "alkylthio group having 1 to 10 carbon atom(s)" is, for example, methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, sec.-butylthio, t.-butylthio, pentylthio, isopentylthio, neopentylthio, hexylthio, heptylthio, nonylthio and the like.

The "alkenylthio group having 2 to 10 carbon atoms" is, for example, allylthio, crotylthio, 2-pentenylthio, 3-hexenylthio and the like.

The "alkynylthio group having 2 to 10 carbon atoms" is, for example, ethynylthio, propinylthio, pentinylthio and the like.

The "cycloalkylthio group having 3 to 10 carbon atoms" is, for example, cyclobutylthio, cyclopentylthio,

cyclohexylthio and the like.

The "cycloalkenylthio group having 3 to 10 carbon atoms" is, for example, 2-cyclopentenylthio, 2-cyclohexenylthio and the like.

The "arylthio group having 6 to 14 carbon atoms" is, for example, phenylthio, naphthylthio and the like.

The "aralkylthio having 7 to 13 carbon atoms" is, for example, benzylthio, phenethylthio, naphthylmethylthio and the like.

The substituted thiol group is more preferably alkylthio group having 1 to 10 carbon atom(s) optionally substituted by carbamoyl group.

Preferable examples of the "substituent" of "5 to 10-membered aromatic ring" for ring A are

1) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like);

2) a nitro group;

3) a cyano group;

4) a C_{1-3} alkylenedioxy group (e.g., methylenedioxy);

5) a C_{1-10} alkyl group (e.g., methyl, ethyl) or a C_{2-10} alkenyl group (e.g., ethenyl), each optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from halogen atom, hydroxy group, carboxyl group, alkoxycarbonyl group having 2 to 8 carbon atoms (e.g., ethoxycarbonyl), carbamoyl group, cyano group, amino group, alkanoylamino group having 2 to 8 carbon atoms (e.g., acetylamino, isobutanoylamino), alkoxycarbonylamino group having 2 to 8 carbon atoms (e.g., ethoxycarbonylamino) and alkylsulfonylamino group having 1 to 8 carbon atom(s) (e.g., methylsulfonylamino);

6) an optionally substituted hydroxy group [e.g., alkoxy group having 1 to 10 carbon atom(s) (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy), cycloalkyloxy group having 3 to 10 carbon atoms (e.g., cyclopentyloxy) or aralkyloxy group having 7 to 13 carbon atoms (e.g., benzyloxy), each optionally having 1

to 3 substituent(s) selected from halogen atom, alkoxy group having 1 to 3 carbon atom(s) (e.g., methoxy), alkoxycarbonyl group having 2 to 5 carbon atoms (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl), alkanoyl group having 2 to 5 carbon atoms (e.g., pivaloyl), cyano group, carbamoyl group, hydroxy group, carboxyl group, amino group, alkanoylamino group having 2 to 5 carbon atoms (e.g., acetylamino) and cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms (e.g., cyclopropyl, cyclohexyl); hydroxy group];

7) an acyl group [e.g., formyl, carboxyl, C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl), C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl), carbamoyl, aminocarbamoyl, hydroxycarbamoyl, mono- or di-(C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from halogen atom and C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., ethoxycarbonyl))-carbamoyl (e.g., methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, propylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, trifluoroethylcarbamoyl, ethoxycarbonylmethylcarbamoyl and the like), C_{3-10} cycloalkyl-carbamoyl (e.g., cyclopropylcarbamoyl), C_{7-13} aralkyl-carbamoyl (e.g., benzylcarbamoyl), nitrogen-containing heterocycle-carbonyl optionally substituted by hydroxy (e.g., pyrrolidinylcarbonyl, piperidinocarbonyl), C_{1-6} alkylsulfonyl (e.g., methylsulfonyl), C_{1-6} alkylsulfinyl (e.g., methylsulfinyl), thiocarbamoyl];

8) an optionally substituted amino group [e.g., amino, mono- or di-C_{2-16} alkanoylamino (e.g., acetylamino, propionylamino, isobutanoylamino, isopentanoylamino), C_{1-10} alkoxy-carbonylamino (e.g., methoxycarbonylamino), carbamoylamino, mono- or di-C_{1-10} alkyl-carbamoylamino (e.g., methylcarbamoylamino, dimethylcarbamoylamino), C_{6-14} aryl-carbonylamino (e.g., benzoylamino), C_{3-10} cycloalkyl-carbonylamino (e.g., cyclopentylcarbonylamino), C_{7-13} aralkyloxy-carbonylamino (e.g., benzyloxycarbonylamino), mono- or di-C_{1-10}

alkylsulfonylamino (e.g., methylsulfonylamino, dimethylsulfonylamino), C_{6-14} arylsulfonylamino (e.g., phenylsulfonylamino), C_{1-6} alkoxy-carbamoylamino (e.g., methoxycarbamoylamino)];

9) an aryl group having 6 to 14 carbon atoms (e.g., phenyl);

10) an optionally substituted thiol group [e.g., alkylthio group having 1 to 10 carbon atom(s) optionally substituted by carbamoyl group (e.g., methylthio)];

11) an optionally substituted heterocyclic group [e.g., aromatic heterocyclic group (preferably furyl, thienyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrrolyl, triazolyl) or non-aromatic heterocyclic group (preferably dioxoisoindole, 5-oxooxadiazol-3-yl, 5-oxothiadiazol-3-yl), each optionally having 1 or 2 substituent(s) selected from C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atom(s) (e.g., methyl, trifluoromethyl), carboxyl group, alkoxycarbonyl group having 2 to 8 carbon atoms (preferably ethoxycarbonyl), cyano group, carbamoyl group, amino group, mono- or di-C_{2-10} alkanoylamino group (e.g., acetylamino, isopentanoylamino), C_{1-10} alkoxy-carbonylamino group (e.g., methoxycarbonylamino), carbamoylamino group, mono- or di-C_{1-10} alkyl-carbamoylamino group (e.g., methylcarbamoylamino, dimethylcarbamoylamino), C_{6-14} aryl-carbonylamino group (e.g., benzoylamino), C_{3-10} cycloalkyl-carbonylamino group, C_{7-13} aralkyloxy-carbonylamino group, mono- or di-C_{1-10} alkylsulfonylamino group (e.g., methylsulfonylamino, dimethylsulfonylamino), C_{6-14} arylsulfonylamino group and C_{1-6} alkoxy-carbamoylamino group (e.g., methoxycarbamoylamino)];

12) an amidino group;

and the like.

The number of substituent is preferably 1 to 3, more preferably 1 or 2.

The "substituent" of the "5 to 10-membered aromatic

ring" for ring A is preferably
1) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like);
2) a nitro group;
3) a cyano group;
4) a C_{1-3} alkylenedioxy group (e.g., methylenedioxy);
5) a C_{1-10} alkyl group or a C_{2-10} alkenyl group, each optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from halogen atom, hydroxy group, carboxyl group, alkoxycarbonyl group having 2 to 8 carbon atoms, carbamoyl group, cyano group, amino group, alkanoylamino group having 2 to 8 carbon atoms, alkoxycarbonylamino group having 2 to 8 carbon atoms, alkylsulfonylamino group having 1 to 8 carbon atoms;
6) an optionally substituted hydroxy group (e.g., alkoxy group having 1 to 10 carbon atom(s), cycloalkyloxy group having 3 to 10 carbon atoms or aralkyloxy group having 7 to 13 carbon atoms, each optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from halogen atom, alkoxy group having 1 to 3 carbon atom(s), alkoxycarbonyl group having 2 to 5 carbon atoms, alkanoyl group having 2 to 5 carbon atoms, cyano group, carbamoyl group, hydroxy group, carboxyl group and cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms; hydroxy group);
7) an acyl group (e.g., carboxyl, C_{1-6} alkoxy-carbonyl, carbamoyl, mono- or di-(C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from halogen atom and C_{1-6} alkoxy-carbonyl)-carbamoyl, C_{3-10} cycloalkyl-carbamoyl, C_{7-13} aralkyl-carbamoyl, nitrogen-containing heterocycle-carbonyl optionally substituted by hydroxy, C_{1-6} alkyl-carbonyl, thiocarbamoyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl);
8) an optionally substituted amino group (e.g., amino, mono- or di-C_{2-10} alkanoylamino, C_{1-10} alkoxy-carbonylamino, mono- or di-C_{1-10} alkyl-carbamoylamino, C_{6-14} aryl-carbonylamino, C_{3-10} cycloalkyl-carbonylamino, C_{7-13}

aralkyloxy-carbonylamino, mono- or di-C_{1-10} alkylsulfonylamino, C_{6-14} arylsulfonylamino, carbamoylamino); or

9) an optionally substituted heterocyclic group [e.g., aromatic heterocyclic group (preferably furyl, thienyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrrolyl, triazolyl) or non-aromatic heterocyclic group (preferably dioxoisoindole, 5-oxooxadiazol-3-yl, 5-oxothiadiazol-3-yl)], each optionally having 1 or 2 substituent(s) selected from C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atom(s), carboxyl group, alkoxycarbonyl group having 2 to 8 carbon atoms, cyano group, carbamoyl group, amino group, mono- or di-C_{2-10} alkanoylamino group, C_{1-10} alkoxy-carbonylamino group, carbamoylamino group, mono- or di-C_{1-10} alkyl-carbamoylamino group, C_{6-14} aryl-carbonylamino group, C_{3-10} cycloalkyl-carbonylamino group, C_{7-13} aralkyloxy-carbonylamino group, mono- or di-C_{1-10} alkylsulfonylamino group, C_{6-14} arylsulfonylamino group and C_{1-6} alkoxy-carbamoylamino group.

The number of substituent is preferably 1 to 3, more preferably 1 or 2.

The "substituent" of the "5 to 10-membered aromatic ring" for ring A is more preferably

1) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like);

2) a nitro group;

3) a cyano group;

4) a C_{1-3} alkylenedioxy group (e.g., methylenedioxy);

5) an optionally substituted hydroxy group (preferably methoxy, carbamoylmethoxy and the like);

6) an acyl group (preferably carbamoyl, methoxycarbonyl and the like);

7) an optionally substituted amino group (preferably acetylamino and the like);

8) a C_{1-10} alkyl group (preferably ethyl) or a C_{2-10}

alkenyl group (preferably ethenyl), each optionally substituted by carbamoyl group;
9) an optionally substituted heterocyclic group [e.g., aromatic heterocyclic group (preferably furyl, thienyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrrolyl, triazolyl) or non-aromatic heterocyclic group (preferably dioxoisoindole, 5-oxooxadiazol-3-yl, 5-oxothiadiazol-3-yl), each optionally having 1 or 2 substituent(s) selected from C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atom(s), carboxyl group, alkoxycarbonyl group having 2 to 8 carbon atoms, cyano group, carbamoyl group, amino group, mono- or di-C_{2-10} alkanoylamino group, C_{1-10} alkoxy-carbonylamino group, carbamoylamino group, mono- or di-C_{1-10} alkyl-carbamoylamino group, C_{6-14} aryl-carbonylamino group, C_{3-10} cycloalkyl-carbonylamino group, C_{7-13} aralkyloxy-carbonylamino group, mono- or di-C_{1-10} alkylsulfonylamino group, C_{6-14} arylsulfonylamino group and C_{1-6} alkoxy-carbamoylamino group]. The number of substituent is preferably 1 or 2.

The ring A is preferably benzene ring optionally having 1 or 2 substituent(s) selected from
1) a cyano group;
2) a C_{1-10} alkyl group (preferably ethyl) or a C_{2-10} alkenyl group (preferably ethenyl), each optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from carbamoyl group, carboxyl group and alkoxycarbonyl group having 2 to 8 carbon atoms (preferably methoxycarbonyl);
3) an optionally substituted hydroxy group [preferably alkoxy group having 1 to 10 carbon atom(s) (preferably methoxy, isopropoxy) optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from carbamoyl group, carboxyl group and alkoxycarbonyl group having 2 to 5 carbon atoms (preferably methoxycarbonyl); hydroxy group; aralkyloxy group having 7 to 13 carbon atoms (preferably benzyloxy)] [more preferably carbamoylmethoxy];

4) an acyl group [preferably C_{1-6} alkyl-carbonyl (preferably acetyl), carbamoyl, mono- or di- (C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from halogen atom and C_{1-6} alkoxy-carbonyl)-carbamoyl (preferably methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, propylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, trifluoroethylcarbamoyl, ethoxycarbonylmethylcarbamoyl and the like), C_{3-10} cycloalkyl-carbamoyl (preferably cyclopropylcarbamoyl), C_{7-13} aralkyl-carbamoyl (preferably benzylcarbamoyl), nitrogen-containing heterocycle-carbonyl optionally substituted by hydroxy (preferably pyrrolidinylcarbonyl, piperidinocarbonyl), C_{1-6} alkylsulfonyl (preferably methylsulfonyl), C_{1-6} alkylsulfinyl (preferably methylsulfinyl), carboxyl, C_{1-6} alkoxy-carbonyl (preferably methoxycarbonyl), thiocarbamoyl];

5) an optionally substituted amino group (preferably carbamoylamino);

6) an optionally substituted thiol group [preferably alkylthio group having 1 to 10 carbon atom(s) optionally substituted by carbamoyl group (preferably methylthio)];

7) an optionally substituted heterocyclic group [preferably aromatic heterocyclic group (preferably furyl, thienyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrrolyl, triazolyl) or non-aromatic heterocyclic group (preferably dioxoisoindole, 5-oxooxadiazol-3-yl, 5-oxothiadiazol-3-yl), each optionally having 1 or 2 substituent(s) selected from C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atom(s) (preferably methyl, trifluoromethyl), carboxyl group, alkoxycarbonyl group having 2 to 8 carbon atoms (preferably ethoxycarbonyl), cyano group, carbamoyl group, amino group, mono- or di-C_{2-10} alkanoylamino group (e.g., acetylamino, isopentanoylamino), C_{1-10} alkoxy-carbonylamino group (e.g., methoxycarbonylamino), carbamoylamino group, mono- or di-C_{1-10} alkyl-

carbamoylamino group (e.g., methylcarbamoylamino, dimethylcarbamoylamino), C_{6-14} aryl-carbonylamino group (e.g., benzoylamino), C_{3-10} cycloalkyl-carbonylamino group, C_{7-13} aralkyloxy-carbonylamino group, mono- or di-C_{1-10} alkylsulfonylamino group (e.g., methylsulfonylamino, dimethylsulfonylamino), C_{6-14} arylsulfonylamino group and C_{1-6} alkoxy-carbamoylamino group (e.g., methoxycarbamoylamino)]; and

8) an amidino group.

The ring A is more preferably a benzene ring having 1 or 2 substituent(s) selected from

1) a C_{1-10} alkyl group (preferably ethyl) or a C_{2-10} alkenyl group (preferably ethenyl), each having 1 to 3 substituent(s) selected from carbamoyl group, carboxyl group and alkoxycarbonyl group having 2 to 8 carbon atoms (preferably methoxycarbonyl);

2) an optionally substituted hydroxy group [preferably alkoxy group having 1 to 10 carbon atom(s) (preferably methoxy, isopropoxy) optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from carbamoyl group, carboxyl group and alkoxycarbonyl group having 2 to 5 carbon atoms (preferably methoxycarbonyl) ; hydroxy group; aralkyloxy group having 7 to 13 carbon atom(s) (preferably benzyloxy)] [more preferably carbamoylmethoxy];

3) an acyl group [preferably C_{1-6} alkyl-carbonyl (preferably acetyl), carbamoyl, mono- or di- (C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from halogen atom and C_{1-6} alkoxy-carbonyl)-carbamoyl (preferably methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, propylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, trifluoroethylcarbamoyl, ethoxycarbonylmethylcarbamoyl and the like), C_{3-10} cycloalkyl-carbamoyl (preferably cyclopropylcarbamoyl), C_{7-13} aralkyl-carbamoyl (preferably benzylcarbamoyl), nitrogen-containing heterocycle-carbonyl optionally substituted by hydroxy

(preferably pyrrolidinylcarbonyl, piperidinocarbonyl), C_{1-6} alkylsulfonyl (preferably methylsulfonyl), C_{1-6} alkylsulfinyl (preferably methylsulfinyl), carboxyl, C_{1-6} alkoxy-carbonyl (preferably methoxycarbonyl), thiocarbamoyl]; and

4) an optionally substituted heterocyclic group [preferably aromatic heterocyclic group (preferably furyl, thienyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrrolyl, triazolyl) or non-aromatic heterocyclic group (preferably dioxoisoindole, 5-oxooxadiazol-3-yl, 5-oxothiadiazol-3-yl), each optionally having 1 or 2 substituent(s) selected from C_{1-6} alkyl optionally substituted by 1 to 3 halogen atom(s) (preferably methyl, trifluoromethyl), carboxyl group, alkoxycarbonyl group having 2 to 8 carbon atoms (preferably ethoxycarbonyl), cyano group, carbamoyl group, amino, mono- or di-C_{2-10} alkanoylamino (e.g., acetylamino, isopentanoylamino), C_{1-10} alkoxy-carbonylamino (e.g., methoxycarbonylamino), carbamoylamino, mono- or di-C_{1-10} alkyl-carbamoylamino (e.g., methylcarbamoylamino, dimethylcarbamoylamino), C_{6-14} aryl-carbonylamino (e.g., benzoylamino), C_{3-10} cycloalkyl-carbonylamino, C_{7-13} aralkyloxy-carbonylamino, mono- or di-C_{1-10} alkylsulfonylamino (e.g., methylsulfonylamino, dimethylsulfonylamino), C_{6-14} arylsulfonylamino and C_{1-6} alkoxy-carbamoylamino (e.g., methoxycarbamoylamino)].

Examples of the "optionally substituted hydrocarbon group" for R^1 and R^2 are those exemplified for the aforementioned R^4 and the like.

Examples of the "optionally substituted heterocyclic group" for R^1 and R^2 are those exemplified as the substituent in ring A.

R^1 is preferably an optionally substituted hydrocarbon and more preferably an alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s) which is optionally substituted by

cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms (e.g., cyclopropyl and the like). R^1 is particularly preferably an alkyl group having 4 to 10 carbon atoms or a cycloalkylalkyl group having 4 to 10 carbon atoms (preferably cyclopropylmethyl). Of these, preferred is an alkyl group having 4 or 5 carbon atoms (e.g., butyl, isobutyl, sec.-butyl, t.-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl and the like).

R^2 is preferably an optionally substituted hydrocarbon group. More preferably, R^2 is an alkyl group having 1 to 10 substituent(s) (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.-butyl, t.-butyl, pentyl and the like), aryl group having 6 to 14 carbon atoms (e.g., phenyl and the like) or aralkyl group having 7 to 13 carbon atoms (e.g., benzyl, phenethyl, naphthylmethyl and the like), each optionally having 1 to 3 (preferably 1 or 2) substituent(s) selected from halogen atom (e.g., fluorine, chlorine and the like), hydroxy group, nitro group, amino group, optionally halogenated alkyl group having 1 to 6 carbon atom(s) (e.g., trifluoromethyl, methyl and the like), alkoxy group having 1 to 6 carbon atom(s) (e.g., methoxy and the like), aromatic heterocyclic group (e.g., quinolyl, thienyl and the like) and cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms (e.g., cyclopentyl and the like).

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is hydrogen atom or optionally substituted hydrocarbon group).

Examples of the "optionally substituted hydrocarbon group" for R^3 are those exemplified for the aforementioned R^4 and the like. The "optionally substituted hydrocarbon group" is preferably alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s) (e.g., methyl, ethyl and the like) and the like.

In the formula (I), when X is a bond, R^2 is preferably an aryl group having 6 to 14 carbon atoms

(e.g., phenyl and the like) optionally having 1 or 2 substituent(s) selected from halogen atom (e.g., fluorine, chlorine and the like), hydroxy group, nitro group, amino group, optionally halogenated alkyl group having 1 to 6 carbon atom(s) (e.g., trifluoromethyl, methyl and the like), alkoxy group having 1 to 6 carbon atom(s) (e.g., methoxy and the like), aromatic heterocyclic group (e.g., quinolyl, thienyl and the like) and cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms (e.g., cyclopentyl and the like).

In the formula (I), when X is -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$, R^2 is preferably an alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s) (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.-butyl, t.-butyl, pentyl and the like) or an aralkyl group having 7 to 13 carbon atoms (e.g., benzyl and the like), each optionally having 1 to 3 (preferably 1 or 2) substituent(s) selected from halogen atom (e.g., fluorine and the like), hydroxy group, nitro group, optionally halogenated alkyl group having 1 to 6 carbon atom(s) (e.g., trifluoromethyl and the like), alkoxy group having 1 to 6 carbon atom(s) (e.g., methoxy and the like), aromatic heterocyclic group (e.g., quinolyl, thienyl and the like) and cycloalkyl group having 3 to 10 substituents (e.g., cyclopentyl and the like).

X is preferably a bond or -O-.

The "divalent hydrocarbon group" for L is, for example,

(1) C_{1-10} alkylene (e.g., $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CHCH_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-(CH(CH_3))_2-$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ and the like);

(2) C_{2-10} alkenylene (e.g., $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ and the like); or

(3) C_{2-10} alkynylene (e.g., -C≡C-, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ and the like) and the like.

The "divalent hydrocarbon group" is preferably C_{1-10} alkylene, more preferably $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ and the like. Particularly, $-CH_2-$ is preferable.

Preferable examples of compound (I) include the following compounds.

[compound A]

A compound wherein ring A is a benzene ring, a naphthalene ring or a thiophene ring, each optionally having 1 or 2 substituent(s) selected from

1) a halogen atom;

2) a nitro group;

3) a cyano group;

4) a C_{1-3} alkylenedioxy group;

5) an optionally substituted hydroxy group (preferably methoxy, carbamoylmethoxy and the like);

6) an acyl group (preferably carbamoyl, methoxycarbonyl and the like); and

7) an optionally substituted amino group (preferably acetylamino and the like);

R^1 is an alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s) (preferably alkyl group having 4 to 10 carbon atom(s));

R^2 is an alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s), an aryl group having 6 to 14 carbon atoms or an aralkyl group having 7 to 13 carbon atoms, each optionally having 1 or 2 substituent(s) selected from halogen atom, hydroxy group, nitro group, optionally halogenated alkyl group having 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy group having 1 to 6 carbon atom(s), aromatic heterocyclic group (e.g., quinolyl and the like) and cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms;

X is a bond or -O-; and

L is C_{1-10} alkylene.

[compound B]

A compound wherein ring A is a benzene ring

optionally having 1 or 2 substituent(s) selected from
1) a cyano group;
2) a C_{1-10} alkyl group (preferably ethyl) or a C_{2-10} alkenyl group (preferably ethenyl), each optionally substituted by carbamoyl group or carboxyl group;
3) an optionally substituted hydroxy group [preferably alkoxy group having 1 to 10 carbon atom(s) (preferably methoxy, isopropoxy) optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from carbamoyl group, carboxyl group and alkoxycarbonyl group having 2 to 5 carbon atoms (preferably methoxycarbonyl) ; hydroxy group; aralkyloxy group having 7 to 13 carbon atoms (preferably benzyloxy)] [more preferably carbamoylmethoxy];
4) an acyl group [preferably C_{1-6} alkyl-carbonyl (preferably acetyl), carbamoyl, mono- or di-(C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from halogen atom and C_{1-6} alkoxy-carbonyl)-carbamoyl (preferably methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, propylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, trifluoroethylcarbamoyl, ethoxycarbonylmethylcarbamoyl and the like), C_{3-10} cycloalkyl-carbamoyl (preferably cyclopropylcarbamoyl), C_{7-13} aralkyl-carbamoyl (preferably benzylcarbamoyl), nitrogen-containing heterocycle-carbonyl optionally substituted by hydroxy (preferably pyrrolidinylcarbonyl, piperidinocarbonyl), C_{1-6} alkylsulfonyl (preferably methylsulfonyl), C_{1-6} alkylsulfinyl (preferably methylsulfinyl), carboxyl, C_{1-6} alkoxy-carbonyl (preferably methoxycarbonyl), thiocarbamoyl];
5) an optionally substituted amino group (preferably carbamoylamino);
6) an optionally substituted thiol group [preferably alkylthio group having 1 to 10 carbon atom(s) optionally substituted by carbamoyl group (preferably methylthio);
7) an optionally substituted heterocyclic group [preferably aromatic heterocyclic group (preferably

furyl, thienyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrrolyl, triazolyl) or non-aromatic heterocyclic group (preferably dioxoisoindole, 5-oxooxadiazol-3-yl, 5-oxothiadiazol-3-yl), each optionally having 1 or 2 substituent(s) selected from C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atom(s) (preferably methyl, trifluoromethyl), carboxyl group, alkoxycarbonyl group having 2 to 8 carbon atoms (preferably ethoxycarbonyl), cyano group, carbamoyl group, amino group, mono- or di-C_{2-10} alkanoylamino group (e.g., acetylamino, isopentanoylamino), C_{1-10} alkoxy-carbonylamino group (e.g., methoxycarbonylamino), carbamoylamino group, mono- or di-C_{1-10} alkyl-carbamoylamino group (e.g., methylcarbamoylamino, dimethylcarbamoylamino), C_{6-14} aryl-carbonylamino group (e.g., benzoylamino), C_{3-10} cycloalkyl-carbonylamino group, C_{7-13} aralkyloxy-carbonylamino group, mono- or di-C_{1-10} alkylsulfonylamino group (e.g., methylsulfonylamino, dimethylsulfonylamino), C_{6-14} arylsulfonylamino group and C_{1-6} alkoxy-carbamoylamino group (e.g., methoxycarbamoylamino); and

8) an amidino group;

R^1 is an alkyl group having 4 to 10 carbon atoms (preferably isobutyl, neopentyl) or a cycloalkylalkyl group having 4 to 10 carbon atoms (preferably cyclopropylmethyl);

R^2 is an aryl group having 6 to 14 carbon atoms (preferably phenyl) optionally having 1 or 2 substituent(s) selected from halogen atom (preferably fluorine, chlorine) and C_{1-6} alkyl (preferably methyl);

X is a bond; and

L is C_{1-10} alkylene (preferably $-CH_2-$).

[compound C]

A compound wherein ring A is is a benzene ring optionally having 1 or 2 substituent(s) selected from

1) a C_{1-10} alkyl group (preferably ethyl) or a C_{2-10}

alkenyl group (preferably ethenyl), each optionally substituted by alkoxycarbonyl group having 2 to 8 carbon atoms (preferably ethoxycarbonyl) or carbamoyl group;
2) an optionally substituted hydroxy group [preferably alkoxy group having 1 to 10 carbon atom(s) (preferably methoxy) optionally substituted by carbamoyl group; more preferably carbamoylmethoxy];
3) an acyl group (preferably carbamoyl, thiocarbamoyl, carboxyl);
4) an optionally substituted heterocyclic group [preferably aromatic heterocyclic group (preferably furyl, thienyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrrolyl, triazolyl) or non-aromatic heterocyclic group (preferably 5-oxooxadiazol-3-yl), each optionally having 1 or 2 substituent(s) selected from C_{1-6} alkyl group (preferably methyl), carboxyl group, alkoxycarbonyl group having 2 to 8 carbon atoms (preferably ethoxycarbonyl), cyano group, carbamoyl group, amino group, mono- or di-C_{2-10} alkanoylamino group (e.g., acetylamino, isopentanoylamino), C_{1-10} alkoxy-carbonylamino group (e.g., methoxycarbonylamino), carbamoylamino group, mono- or di-C_{1-10} alkyl-carbamoylamino group (e.g., methylcarbamoylamino, dimethylcarbamoylamino), C_{6-14} aryl-carbonylamino group (e.g., benzoylamino), C_{3-10} cycloalkyl-carbonylamino group, C_{7-13} aralkyloxy-carbonylamino group, mono- or di-C_{1-10} alkylsulfonylamino group (e.g., methylsulfonylamino, dimethylsulfonylamino), C_{6-14} arylsulfonylamino group and C_{1-6} alkoxy-carbamoylamino group (e.g., methoxycarbamoylamino)];
R^1 is an alkyl group having 4 to 10 carbon atoms (preferably isobutyl, neopentyl) or a cycloalkylalkyl group having 4 to 10 carbon atom(s) (preferably cyclopropylmethyl);
R^2 is an alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s), which is optionally substituted by 1 to 3 halogen

atom(s) (preferably butyl);
X is -O-; and
L is C_{1-10} alkylene (preferably $-CH_2-$).

Preferable examples of compound (I) include compounds shown by the following formula.

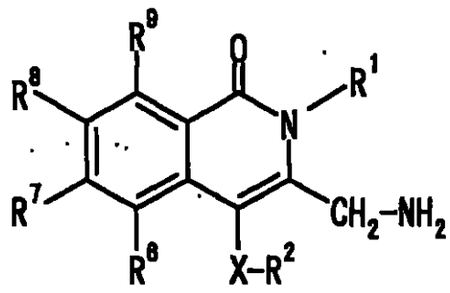


Table 1

No.	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
1	O	neo-Pent	n-Bu	H	EtO—	H	H
2	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	F	H
3	O	neo-Pent	n-Bu	H	F	H	H
4	O	Me	Me	H	Cl	H	H
5	O	Me	Me	H	H	Cl	H
6	O	Me	i-Pr	H	Cl	H	H
7	O	Me	n-Bu	H	Cl	H	H
8	O	Me	$PhCH_2$—	H	Cl	H	H
9	O	Me	a)	H	Cl	H	H
10	O	Me	$PhCH_2CH_2$—	H	Cl	H	H
11	O	Me	b)	H	Cl	H	H
12	–	Me	Ph	H	H	Cl	H
13	O	Me	n-Pr	H	Cl	H	H
14	O	Me	c)	H	Cl	H	H
15	O	Me	4-NO_2Ph	H	Cl	H	H
16	–	Me	4-MeOPh	H	Cl	H	H
17	–	Me	3-MeOPh	H	Cl	H	H
18	–	Me	4-HOPh	H	Cl	H	H
19	–	Me	3-HOPh	H	Cl	H	H
20	–	Me	4-FPh	H	Cl	H	H
21	–	Me	4-F_3CPh	H	Cl	H	H
22	–	Me	Ph	H	Cl	Cl	H
23	–	Me	3-NO_2Ph	H	Cl	H	H
24	–	Me	3-NH_2Ph	H	Cl	H	H
25	O	n-Pr	n-Bu	H	Cl	H	H

Table 2

No.	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
26	O	i-Bu	n-Bu	H	Cl	Cl	H
27	O	neo-Pent	n-Bu	H	Cl	Cl	H
28	O	$PhCH_2$—	n-Bu	H	Cl	Cl	H
29	O	i-Bu	n-Pent	H	Cl	Cl	H
30	O	i-Pr	n-Bu	H	Cl	Cl	H
31	O	c-Pr	n-Bu	H	Cl	Cl	H
32	O	c-$PrCH_2$—	n-Bu	H	Cl	Cl	H
33	O	i-Pent	n-Bu	H	Cl	Cl	H
34	O	neo-Pent	i-Bu	H	Cl	Cl	H
35	O	d)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
36	O	Me	n-Bu	H	Cl	Cl	H
41	O	e)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
42	O	f)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
43	O	g)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
44	O	h)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
45	O	i)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
46	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	H	H
47	O	j)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
48	O	$MeOCH_2CH_2$—	n-Bu	H	Cl	Cl	H
49	O	neo-Pent	$MeOCH_2CH_2$—	H	H	H	H
50	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	Me	H

Table 3

No.	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
51	O	neo-Pent	n-Bu	H	Me	H	H
52	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	CF_3	H
53	O	neo-Pent	n-Bu	H	CF_3	H	H
54	O	k)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
55	O	l)	n-Bu	H	Cl	Cl	H
57	O	neo-Pent	n-Bu	H	MeO—	H	H
58	O	neo-Pent	n-Bu	H	$PhCH_2O$—	H	H
59	O	neo-Pent	n-Bu	H	HO—	H	H
60	O	neo-Pent	n-Bu	H	n-PrO—	H	H
61	O	neo-Pent	n-Bu	H	n-BuO—	H	H
62	O	neo-Pent	n-Bu	H	$MeOCH_2CH_2O$-	H	H
63	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	$PhCH_2O$	H
64	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	HO—	H
65	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	MeO—	H
66	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	EtO—	H
67	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	n-PrO	H
68	O	neo-Pent	n-Bu	H	H	n-BuO	H
69	O	neo-Pent	n-Bu	MeO	MeO—	H	H
70	O	neo-Pent	n-Bu	H	MeO—	MeO—	H
74	O	i-Bu	n-Bu	H	Br	H	H
75	O	i-Bu	n-Bu	H	MeOCO—	H	H

Table 4

No.	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
76	O	i-Bu	n-Bu	H	HOCO—	H	H
77	O	i-Bu	n-Bu	H	H_2NCO—	H	H
78	O	i-Bu	n-Bu	H	NC—	H	H
79	O	i-Bu	n-Bu	H	$HOCH_2$—	H	H
80	O	i-Bu	n-Bu	H	MeNHCONH—	H	H
81	O	i-Bu	n-Bu	H	MeOCONH—	H	H
82	O	i-Bu	n-Bu	H	NH_2—	H	H
83	O	neo-Pent	n-Bu	H	Br	H	H
84	O	neo-Pent	n-Bu	H	MeOCO—	H	H
85	O	neo-Pent	n-Bu	H	HOCO—	H	H
86	O	neo-Pent	n-Bu	H	H_2NCO—	H	H
87	O	neo-Pent	n-Bu	H	NC—	H	H
88	O	i-Bu	n-Bu	H	AcNH—	H	H
89	O	i-Bu	n-Bu	H	EtCONH—	H	H
90	O	i-Bu	n-Bu	H	m)	H	H
91	O	i-Bu	n-Bu	H	n)	H	H
92	O	i-Bu	n-Bu	H	o)	H	H
93	O	i-Bu	n-Bu	H	MsNH—	H	H
94	O	i-Bu	n-Bu	H	$PhSO_2NH$—	H	H
95	O	neo-Pent	n-Bu	H	p)	H	H
96	O	neo-Pent	n-Bu	H	i-PrO—	H	H
97	O	neo-Pent	n-Bu	H	CF_3CH_2O—	H	H
98	O	neo-Pent	n-Bu	H	q)	H	H
99	O	neo-Pent	n-Bu	H	r)	H	H
100	O	neo-Pent	n-Bu	H	i-BuO—	H	H

Table 5

No.	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
101	O	neo-Pent	n-Bu	H	s)	H	H
102	O	neo-Pent	n-Bu	H	t)	H	H
103	O	neo-Pent	n-Bu	H	u)	H	H
104	O	neo-Pent	n-Bu	H	$EtOCOCH_2O-$	H	H
105	O	neo-Pent	n-Bu	H	v)	H	H
106	-	i-Bu	Ph	H	Br	H	H
107	-	i-Bu	Ph	H	MeOCO-	H	H
108	-	i-Bu	Ph	H	HOCO-	H	H
109	-	i-Bu	Ph	H	H_2NCO-	H	H
110	-	i-Bu	Ph	H	CbzNH-	H	H
111	-	i-Bu	Ph	H	NH_2-	H	H
112	-	i-Bu	Ph	H	AcNH-	H	H
113	-	Et	Ph	H	Cl	H	H
114	-	n-Pr	Ph	H	Cl	H	H
115	-	n-Bu	Ph	H	Cl	H	H
116	-	Me	Ph	H	Br	H	H
117	-	n-Pent	Ph	H	Cl	H	H
118	-	i-Bu	Ph	H	Cl	H	H
119	-	$c\text{-HexCH}_2-$	Ph	H	Cl	H	H
120	-	i-Bu	4-FPh	H	Cl	Cl	H
121	-	i-Bu	Ph	H	Cl	Cl	H
122	-	neo-Pent	Ph	H	Cl	H	H
123	-	i-Bu	Ph	H	H	H	H
124	-	i-Bu	4-ClPh	H	H	H	H
125	-	i-Bu	4-MePh	H	H	H	H

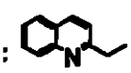
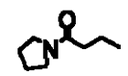
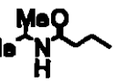
Table 6

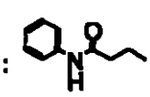
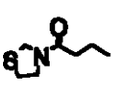
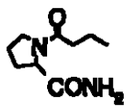
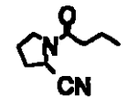
No.	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
126	–	i-Bu	Ph	H	F	H	H
127	–	i-Bu	Ph	H	MeO–	H	H
128	–	i-Bu	Ph	H	EtO–	H	H
129	–	i-Bu	Ph	H	n-PrO–	H	H
130	–	i-Bu	Ph	H	MeO–	MeO–	H
131	–	i-Bu	4-FPh	H	MeOCO–	H	H
132	–	i-Bu	4-FPh	H	HOCO–	H	H
133	–	i-Bu	4-FPh	H	H_2NCO–	H	H
134	–	i-Bu	4-FPh	H	AcNH–	H	H
135	–	i-Bu	4-FPh	H	EtO–	H	H
136	–	i-Bu	4-FPh	H	p)	H	H
137	–	i-Bu	2-FPh	H	MeOCO–	H	H
138	–	i-Bu	2-FPh	H	HOCO–	H	H
139	–	i-Bu	2-FPh	H	H_2NCO–	H	H
140	–	i-Bu	2-FPh	H	AcNH–	H	H
141	–	i-Bu	2-FPh	H	p)	H	H
142	–	i-Bu	3-FPh	H	MeOCO–	H	H
143	–	i-Bu	3-FPh	H	HOCO–	H	H
144	–	i-Bu	3-FPh	H	H_2NCO–	H	H
145	–	i-Bu	3-FPh	H	AcNH–	H	H
146	–	i-Bu	3-FPh	H	EtO–	H	H
147	–	i-Bu	Ph	H	MeNHCONH–	H	H
148	–	i-Bu	Ph	H	Me_2NCONH–	H	H
149	–	i-Bu	Ph	H	H_2NCONH–	H	H
150	O	i-Bu	$CF_3CH_2CH_2CH_2$–	H	p)	H	H

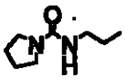
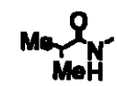
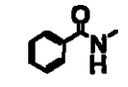
Table 7

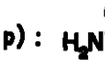
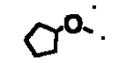
No.	X	R^1	R^2	R^6	R^7	R^8	R^9
151	O	c-$PrCH_2$-	n-Bu	H	H_2NCO-	H	H
152	O	c-$PrCH_2$-	n-Bu	H	p)	H	H
153	O	c-$PrCH_2$-	n-Bu	H	w)	H	H
154	O	i-Bu	n-Bu	H	p)	H	H
155	O	i-Bu	n-Bu	H	w)	H	H
156	-	i-Bu	Ph	H	NC-	H	H
157	-	i-Bu	Ph	H	MeNHCO-	H	H
158	-	i-Bu	Ph	H	p)	H	H
159	-	i-Bu	Ph	H	w)	H	H
160	O	neo-Pent	n-Bu	H	w)	H	H
161	O	c-$PrCH_2$-	n-Bu	H	x)	H	H
162	O	i-Bu	n-Bu	H	x)	H	H
163	-	i-Bu	Ph	H	x)	H	H
164	O	i-Bu	n-Bu	H	y)	H	H
165	-	i-Bu	Ph	H	y)	H	H
166	O	i-Bu	n-Bu	H	z)	H	H
167	-	i-Bu	Ph	H	z)	H	H
168	O	i-Bu	n-Bu	H	aa)	H	H
169	-	i-Bu	Ph	H	aa)	H	H
170	O	i-Bu	n-Bu	H	ab)	H	H
171	-	i-Bu	Ph	H	ab)	H	H
172	-	i-Bu	4-MePh	H	p)	H	H
173	-	i-Bu	4-ClPh	H	p)	H	H
174	-	i-Bu	4-MePh	H	z)	H	H
175	-	i-Bu	4-ClPh	H	z)	H	H
176	-	i-Bu	4-MePh	H	ac)	H	H

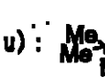
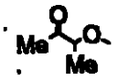
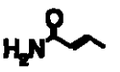
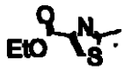
The symbols in the Tables mean the following:

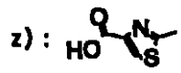
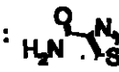
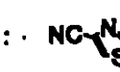
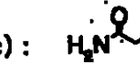
a):  b):  c):  d):  e): 

f):  g):  h):  i):  j): 

k):  l):  m):  n):  o): 

p):  q):  r):  s):  t): 

u):  v):  w):  x):  y): 

z):  aa):  ab):  ac): 

Me: methyl, Et: ethyl, CF_3: trifluoromethyl, neo-Pent: neopentyl, n-Bu: n-butyl, i-Bu: isobutyl, i-Pr: isopropyl, Ph: phenyl, n-Pr: n-propyl, 4-NO_2Ph: 4-nitrophenyl, 4-MeOPh: 4-methoxyphenyl, 4-MePh: 4-methylphenyl, 4-HOPh: 4-hydroxyphenyl, 3-MeOPh: 3-methoxyphenyl, 3-HOPh: 3-hydroxyphenyl, 4-FPh: 4-fluorophenyl, 4-CF_3Ph: 4-trifluoromethylphenyl, 3-NO_2Ph: 3-nitrophenyl, 3-NH_2Ph: 3-aminophenyl, n-Pent: n-pentyl, i-Pent: isopentyl, c-Pr: cyclopropyl, c-Hex: cyclohexyl, 4-ClPh: 4-chlorophenyl, 2-FPh: 2-fluorophenyl, 3-FPh: 3-fluorophenyl, Cbz: benzyloxycarbonyl, Ac: acetyl, Ms:

methanesulfonyl

More Preferable examples of compound (I) include: 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carbonitrile; 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid; 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carboxamide; ethyl 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate; (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-2-propenamide; (E)-3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-2-propenamide; 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide; 2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]oxy]acetamide; and the like.

As a salt of the compound of the formula (I) (hereinafter sometimes to be abbreviated as compound (I)), pharamacologically acceptable salt is preferable. Examples of such salt include salt with inorganic base, salt with organic base, salt with inorganic acid, salt with organic acid, salt with basic or acidic amino acid and the like.

Preferable examples of the salt with inorganic base include alkali metal salts such as sodium salt, potassium salt and the like; alkaline earth metal salts such as calcium salt, magnesium salt and the like; aluminum salt; ammonium salt and the like.

Preferable examples of the salt with organic base include a salt with trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, N,N-dibenzylethylenediamine or the like.

Preferable examples of the salt with inorganic acid

include a salt with hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid or the like.

Preferable examples of the salt with organic acid include a salt with formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid or the like.

Preferable examples of the salt with basic amino acid include a salt with arginine, lysin, ornithine or the like.

Preferable examples of the salt with acidic amino acid include a salt with aspartic acid, glutamic acid or the like.

Of the above-mentioned salts, sodium salt, potassium salt, hydrochloride and the like are preferable.

A prodrug of compound (I) is a compound that converts to compound (I) due to the reaction of enzyme, gastric acid and the like under the physiological conditions in the body. That is, a compound that converts to compound (I) by enzymatic oxidation, reduction, hydrolysis and the like, and a compound that converts to compound (I) by hydrolysis and the like by gastric acid and the like. A prodrug of compound (I) is exemplified by a compound wherein an amino group of compound (I) is acylated, alkylated, phosphorylated (e.g., compound where amino group of compound (I) is eicosanoylated, alanylated, pentylaminocarbonylated, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxycarbonylated, tetrahydrofuranylated, pyrrolidylmethylated, pivaloyloxymethylated, tert-butylated and the like); compound wherein a hydroxy group of compound (I) is acylated, alkylated, phosphorinated, borated (e.g., compound where hydroxy group of compound (I) is acetylated, palmitoylated, propanoylated, pivaloylated,

succinilated, fumarinated, alanilated, dimethylaminomethylcarbonylated and the like); compound wherein a carboxyl group of compound (I) is esterified or amidated (e.g., compound where carboxyl group of compound (I) is ethyl esterified, phenyl esterified, carboxymethyl esterified, dimethylaminomethyl esterified, pivaloyloxymethyl esterified, ethoxycarbonyloxyethyl esterified, phthalidyl esterified, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl esterified, cyclohexyloxycarbonyethyl esterified, methylamidated and the like) and the like. These compounds can be produced from compound (I) by a method known *per se*.

A prodrug of compound (I) may be a compound that converts to compound (I) under physiological conditions as described in Development of pharmaceutical products, vol. 7, Molecule Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990).

The compound (I) may be labeled with isotope (e.g., ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I and the like) and the like.

The compound (I) may be an anhydride or a hydrate.

The compound (I), a salt thereof and a prodrug thereof (hereinafter sometimes to be simply referred to as the compound of the present invention) show low toxicity and can be used as an agent for the prophylaxis or treatment of various diseases to be mentioned later for mammal (e.g., human, mouse, rat, rabbit, dog, cat, cattle, horse, swine, simian and the like) by admixing with a pharmacologically acceptable carrier and the like to give a pharmaceutical composition.

Here, various organic or inorganic carriers conventionally used as materials for pharmaceutical preparations are used as a pharmacologically acceptable carrier, which are added as excipient, lubricant, binder, disintegrant for solid preparations; and solvent, dissolution aids, suspending agent, isotonicity agent, buffer, soothing agent and the like for liquid preparations. Where necessary, additive for

pharmaceutical preparations such as preservative, antioxidant, coloring agent, sweetening agent and the like can be used.

Preferable examples of the excipient include lactose, sucrose, D-mannitol, D-sorbitol, pregelatinized starch, dextrin, crystalline cellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, gum arabic, dextrin, pullulan, light silicic anhydride, synthetic aluminum silicate, magnesium aluminate metasilicate and the like.

Preferable examples of the lubricant include magnesium stearate, calcium stearate, talc, colloidal silica and the like.

Preferable examples of the binder include pregelatinized starch, saccharose, gelatin, gum arabic, methylcellulose, carboxymethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, crystalline cellulose, sucrose, D-mannitol, trehalose, dextrin, pullulan, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone and the like.

Preferable examples of the disintegrant include lactose, sucrose, starch, carboxymethylcellulose, calcium carboxymethylcellulose, sodium crosscarmellose, sodium carboxymethyl starch, light silicic anhydride, low-substituted hydroxypropylcellulose and the like.

Preferable examples of the solvent include water for injection, physiological brine, Ringer's solution, alcohol, propylene glycol, polyethylene glycol, sesame oil, corn oil, olive oil, cottonseed oil and the like.

Preferable examples of the dissolution aids include polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, trehalose, benzyl benzoate, ethanol, Tris aminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate, sodium citrate, sodium salicylate, sodium acetate and the like.

Preferable examples of the suspending agent include surfactants such as stearyltriethanolamine, sodium

lauryl sulfate, lauryl aminopropionate, lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, monostearic glyceride and the like; hydrophilic polymers such as polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and the like; polysorbates, polyoxyethylene hydrogenated castor oil and the like.

Preferable examples of the isotonicity agent include sodium chloride, glycerol, D-mannitol, D-sorbitol, glucose and the like.

Preferable examples of the buffer include phosphate buffer, acetate buffer, carbonate buffer, citrate buffer, and the like.

Preferable examples of the soothing agent include benzyl alcohol and the like.

Preferable examples of the preservative include p-oxybenzoic acid esters, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, dehydroacetic acid, sorbic acid and the like.

Preferable examples of the antioxidant include sulfite, ascorbate and the like.

Preferable examples of the coloring agent include water-soluble edible tar pigment (e.g., foodcolors such as Food Color Red Nos. 2 and 3, Food Color Yellow Nos. 4 and 5, Food Color Blue Nos. 1 and 2 and the like, water-insoluble lake pigment (e.g., aluminum salt of the aforementioned water-soluble edible tar pigment and the like), natural pigments (e.g., beta carotene, chlorophil, red iron oxide etc.) and the like.

Preferable examples of the sweetening agent include saccharin sodium, dipotassium glycyrrhizinate, aspartame, stevia and the like.

The dosage form of the aforementioned pharmaceutical composition may be, for example, oral agents such as tablets (inclusive of sublingual tablets

and orally disintegrable tablets), capsules (inclusive of soft capsules and micro capsules), granules, powders, troches, syrups, emulsions, suspensions and the like; or parenteral agents such as injections (e.g., subcutaneous injections, intravenous injections, intramuscular injections, intraperitoneal injections, drip infusions and the like), external agents (e.g., transdermal preparations, ointments and the like), suppositories (e.g., rectal suppositories, vaginal suppositories and the like), pellets; nasal preparations, pulmonary preparations (inhalations), ophthalmic preparations and the like. These may be administered safely via oral or parenteral route. These agents may be controlled-release preparations such as rapid-release preparations and sustained-release preparations (e.g., sustained-release microcapsules).

The pharmaceutical composition can be produced according to a method conventionally used in the field of pharmaceutical preparation, such as the method described in Japan Pharmacopoeia and the like. The specific production methods of the pharmaceutical preparation are described in detail in the following.

While the content of the compound of the present invention in the pharmaceutical composition varies depending on dosage form, dose of the compound of the present invention and the like, it is, for example, about 0.1-100 wt%.

For example, an oral agent is produced by adding, to the active ingredient, excipient (e.g., lactose, sucrose, starch, D-mannitol and the like), disintegrant (e.g., calcium carboxymethylcellulose and the like), binder (e.g., pregelatinated starch, gum arabic, carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyvinylpyrrolidone and the like), lubricant (e.g., talc, magnesium stearate, polyethylene glycol 6000 and the like) and the like, compression-shaping the mixture,

and where necessary, coating the same using a coating base for masking of taste, enteric property or sustained release according to a method known *per se*.

Examples of the coating base include a sugar-coating base, a water-soluble film coating base, an enteric film coating base, a sustained release film coating base and the like.

As a sugar-coating base, sucrose may be used, along with one or two species selected from talc, precipitated calcium carbonate, gelatin, gum arabic, pullulan, carnauba wax and the like.

As a water-soluble film coating base, for example, cellulose polymers such as hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylhydroxyethylcellulose and the like; synthetic polymers such as polyvinyl acetal diethylaminoacetate, aminoalkyl methacrylate copolymer E [Eudragit E, trademark, Rohm Pharma], polyvinylpyrrolidone and the like; polysaccharides such as pullulan and the like; and the like are used.

As a enteric film coating base, for example, cellulose polymers such as hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, carboxymethylethylcellulose, acetic phthalic cellulose and the like; acrylic acid polymers such as methacrylic acid copolymer L [Eudragit L, trademark, Rohm Pharma], methacrylic acid copolymer LD [Eudragit L-30D55, trademark, Rohm Pharma], methacrylic acid copolymer S [Eudragit S, trademark, Rohm Pharma] and the like; naturally occurring substance such as shellac and the like; and the like are used.

As a sustained release film coating base, for example, cellulose polymers such as ethylcellulose and the like; acrylic acid polymers such as aminoalkyl methacrylate copolymer RS [Eudragit RS, trademark, Rohm Pharma], ethyl acrylate·methyl methacrylate copolymer

suspension [Eudragit NE, trademark, Rohm Pharma] and the like, and the like are used.

Two or more kinds of the above-mentioned coating bases may be mixed in an appropriate ratio for use. In addition, a light shielding agent such as titanium oxide, iron tri or dioxide and the like may be used during coating.

An injection is produced by dissolving, suspending or emulsifying an active ingredient in an aqueous solvent (e.g., distilled water, physiological saline, Ringer's solution and the like) or an oily solvent (e.g., plant oil such as olive oil, sesame oil, cottonseed oil, corn oil and the like, propylene glycol and the like) and the like, together with a dipersing agent (e.g., polysorbate 80, polyoxyethylene hydrogenated castor oil 60 and the like), polyethylene glycol, carboxymethylcellulose, sodium alginate and the like), preservative (e.g., methylparaben, propylparaben, benzyl alcohol, chlorobutanol, phenol and the like), isotonicity agent (e.g., sodium chloride, glycerol, D-mannitol, D-sorbitol, glucose and the like) and the like. In this step, dissolution aids (e.g., sodium salicylate, sodium acetate and the like), stabilizers (e.g., human serum albumin and the like), soothing agents (e.g., benzyl alcohol and the like) and the like may be used on demand.

The compound of the present invention and the pharmaceutical agent of the present invention show low toxicity, cause fewer side effects and can be used as an agent for the prophylaxis or treatment or diagnosis of various diseases to be mentioned later for mammal (e.g., human, cattle, horse, dog, cat, simian, mouse, rat, especially human).

The compound of the present invention and the pharmaceutical agent of the present invention have a superior peptidase inhibitory activity and can suppress

peptidase-caused degradation of a physiologically active substance such as peptide hormones, cytokines, neurotransmitters and the like.

Examples of the peptide hormones include glucagon-like peptide-1 (GLP-1), glucagon-like peptide-2 (GLP-2), GIP, growth hormone release hormone (GHRH) and the like.

Examples of the cytokines include chemokine such as RANTES and the like.

Examples of the neurotransmitters include neuropeptide Y and the like.

Examples of the peptidase include EC 3.4.11.1 (Leucyl aminopeptidase), EC 3.4.11.2 (Membrane alanine aminopeptidase), EC 3.4.11.3 (Cystinyl aminopeptidase), EC 3.4.11.4 (Tripeptide aminopeptidase), EC 3.4.11.5 (Prolyl aminopeptidase), EC 3.4.11.6 (Aminopeptidase B), EC 3.4.11.7 (Glutamyl aminopeptidase), EC 3.4.11.9 (Xaa-Pro aminopeptidase), EC 3.4.11.10 (Bacterial leucyl aminopeptidase), EC 3.4.11.13 (Clostridial aminopeptidase), EC 3.4.11.14 (Cytosol alanyl aminopeptidase), EC 3.4.11.15 (Lysyl aminopeptidase), EC 3.4.11.16 (Xaa-Trp aminopeptidase), EC 3.4.11.17 (Tryptophanyl aminopeptidase), EC 3.4.11.18 (Methionyl aminopeptidase), EC 3.4.11.19 (D-stereospecific aminopeptidase), EC 3.4.11.20 (Aminopeptidase Ey), EC 3.4.11.21 (Aspartyl aminopeptidase), EC 3.4.11.22 (Aminopeptidase I), EC 3.4.13.3 (Xaa-His dipeptidase), EC 3.4.13.4 (Xaa-Arg dipeptidase), EC 3.4.13.5 (Xaa-methyl-His dipeptidase), EC 3.4.13.7 (Glu-Glu dipeptidase), EC 3.4.13.9 (Xaa-Pro dipeptidase), EC 3.4.13.12 (Met-Xaa dipeptidase), EC 3.4.13.17 (Non-stereospecific dipeptidase), EC 3.4.13.18 (Cytosol nonspecific dipeptidase), EC 3.4.13.19 (Membrane dipeptidase), EC 3.4.13.20 (Beta-Ala-His dipeptidase), EC 3.4.14.1 (Dipeptidyl-peptidase I), EC 3.4.14.2 (Dipeptidyl-peptidase II), EC 3.4.14.4 (Dipeptidyl-peptidase III), EC 3.4.14.5 (Dipeptidyl-peptidase IV),

EC 3.4.14.6 (Dipeptidyl-dipeptidase), EC 3.4.14.9 (Tripeptidyl-peptidase I), EC 3.4.14.10 (Tripeptidyl-peptidase II) and EC 3.4.14.11 (Xaa-Pro dipeptidyl-peptidase) as classified by International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB), and the like.

Of these, EC 3.4.14.1, EC 3.4.14.2, EC 3.4.14.4, EC 3.4.14.5, EC 3.4.14.6, EC 3.4.14.9, EC 3.4.14.10 and EC 3.4.14.11 are preferable. Especially preferred is EC 3.4.14.5.

The compound of the present invention and the pharmaceutical agent of the present invention are useful as a prophylactic and therapeutic agent of diabetes (e.g., type 1 diabetes, type 2 diabetes, gestational diabetes and the like); prophylactic and therapeutic agent of hyperlipidemia (e.g., hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL lipemia, postprandial lipemia and the like); prophylactic and therapeutic agent of arteriosclerosis; prophylactic and therapeutic agent of impaired glucose tolerance [IGT]; an insulin secretagogue; and an agent for suppressing progress of impaired glucose tolerance into diabetes.

For diagnostic criteria of diabetes, Japan Diabetes Society reported new diagnostic criteria in 1999.

According to this report, diabetes is a condition showing any of a fasting blood glucose level (glucose concentration of intravenous plasma) of not less than 126 mg/dl, a 75 g oral glucose tolerance test (75 g OGTT) 2 h level (glucose concentration of intravenous plasma) of not less than 200 mg/dl, a non-fasting blood glucose level (glucose concentration of intravenous plasma) of not less than 200 mg/dl. A condition not falling under the above-mentioned diabetes, or "a condition showing a fasting blood glucose level (glucose concentration of intravenous plasma) of less than 110 mg/dl or a 75 g oral glucose tolerance test (75 g OGTT) 2 h level (glucose concentration of intravenous plasma)

of less than 140 mg/dl" (normal type) is called a "borderline type".

In addition, ADA (American Diabetes Academy) reported new diagnostic criteria of diabetes in 1997 and WHO in 1998.

According to these reports, diabetes is a condition showing a fasting blood glucose level (glucose concentration of intravenous plasma) of not less than 126 mg/dl and a 75 g oral glucose tolerance test 2 h level (glucose concentration of intravenous plasma) of not less than 200 mg/dl.

According to the above-mentioned reports, impaired glucose tolerance is a condition showing a fasting blood glucose level (glucose concentration of intravenous plasma) of less than 126 mg/dl and a 75 g oral glucose tolerance test 2 h level (glucose concentration of intravenous plasma) of not less than 140 mg/dl and less than 200 mg/dl. According to the report of ADA, a condition showing a fasting blood glucose level (glucose concentration of intravenous plasma) of not less than 110 mg/dl and less than 126 mg/dl is called IFG (Impaired Fasting Glucose). According to the report of WHO, among the IFG (Impaired Fasting Glucose), a condition showing a 75g oral glucose tolerance test 2 h level (glucose concentration of intravenous plasma) of less than 140 mg/dl is called IFG (Impaired Fasting Glycemia).

The compound of the present invention and the pharmaceutical agent of the present invention can be also used as a prophylactic and therapeutic agent of diabetes, borderline type, impaired glucose tolerance, IFG (Impaired Fasting Glucose) and IFG (Impaired Fasting Glycemia), as determined according to the above-mentioned new diagnostic criteria. Moreover, the compound of the present invention and the pharmaceutical agent of the present invention can prevent progress of

borderline type, impaired glucose tolerance, IFG (Impaired Fasting Glucose) or IFG (Impaired Fasting Glycemia) into diabetes.

The compound of the present invention and the pharmaceutical agent of the present invention can be also used as a prophylactic and therapeutic agent of, for example, diabetic complications [e.g., neuropathy, nephropathy, retinopathy, cataract, macroangiopathy, osteopenia, hyperosmolar diabetic coma, infectious disease (respiratory infection, urinary tract infection, gastrointestinal infection, dermal soft tissue infections, inferior limb infection and the like), diabetic gangrene, xerostomia, hypacusis, cerebrovascular disorder, peripheral blood circulation disorder and the like], obesity, osteoporosis, cachexia (e.g., cancerous cachexia, tuberculous cachexia, diabetic cachexia, blood disease cachexia, endocrine disease cachexia, infectious disease cachexia or cachexia due to acquired immunodeficiency syndrome), fatty liver, hypertension, polycystic ovary syndrome, kidney disease (e.g., diabetic nephropathy, glomerular nephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, end stage kidney disease and the like), muscular dystrophy, myocardial infarction, angina pectoris, cerebrovascular accident (e.g., cerebral infarction, cerebral apoplexy), insulin resistance syndrome, Syndrome X, hyperinsulinemia, hyperinsulinemia-induced sensory disorder, tumor (e.g., leukemia, breast cancer, prostatic cancer, skin cancer and the like), irritable bowel syndrome, acute or chronic diarrhea, inflammatory diseases (e.g., chronic rheumatoid arthritis, spondylitis deformans, arthritis cleformans, lumbar pain, gout, postoperative or traumatic inflammation, remission of tumentia, neuralgia, pharyngolaryngitis, cystitis, hepatitis (inclusive of nonalcoholic steatohepatitis), pneumonia, pancreatitis,

inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, gastric mucosal injury (inclusive of gastric mucosal injury caused by aspirin) and the like), visceral obesity syndrome and the like.

The compound of the present invention and the pharmaceutical agent of the present invention can be also used for decreasing visceral fat, suppressing visceral fat accumulation, improving glycometabolism, improving lipid metabolism, suppressing production of oxidized LDL, improving lipoprotein metabolism, improving coronary artery metabolism, prophylaxis and treatment of cardiovascular complication, prophylaxis and treatment of heart failure complication, lowering blood remnant, prophylaxis and treatment of anovulation, prophylaxis and treatment of hypertrichosis, prophylaxis and treatment of hyperandrogenemia, improving pancreatic (β cell) function, regeneration of pancreatic (β cell), promotion of pancreatic (β cell) regeneration, and the like.

The compound of the present invention and the pharmaceutical agent of the present invention can be also used for secondary prophylaxis and suppression of progression of the above-mentioned various diseases (e.g., cardiovascular event such as myocardial infarction and the like).

The compound of the present invention and the pharmaceutical agent of the present invention is a glucose dependent insulin secretagogue that selectively promotes insulin secretion in hyperglycemic patients (e.g., patients showing fasting blood glucose level of not less than 126 mg/dl or 75 g oral glucose tolerance test (75 g OGTT) 2 h level of not less than 140 mg/dl and the like). Therefore, the compound of the present invention and the pharmaceutical agent of the present invention are useful as a safe prophylactic or therapeutic agent of diabetes with a low risk of

vascular complications, hypoglycemia induction and the like caused by insulin.

While the dose of the compound of the present invention and the pharmaceutical agent of the present invention varies depending on the administration subject, administration route, target disease, condition and the like, the compound of the present invention as an active ingredient is generally given in a single dose of about 0.01-100 mg/kg body weight, preferably 0.05-30 mg/kg body weight, more preferably 0.1-10 mg/kg body weight, in the case of, for example, oral administration to adult diabetic patients. This dose is desirably given 1 to 3 times a day.

The compound of the present invention can be used in combination with therapeutic agents such as a therapeutic agent of diabetes, a therapeutic agent of diabetic complications, an antihyperlipemia agent, an antihypertensive agent, an antiobestic agent, a diuretic, a chemotherapeutic agent, an immunotherapeutic agent, an antithrombotic agent, a therapeutic agent of osteoporosis, an antidementia agent, an agent for the improvement of erectile dysfunction, a therapeutic agent of incontinentia or pollakiuria and the like (hereinafter to be referred to as a combination drug). In this case, the timing of administration of the compound of the present invention and a combination drug is not limited. These may be simultaneously administered to an administration object or administered in a staggered manner. Moreover, the compound of the present invention and a combination drug may be administered as two kinds of preparations each containing an active ingredient, or may be administered as a single preparation containing both active ingredients.

The dose of the combination drug can be determined as appropriate based on the dose clinically employed.

The proportion of the compound of the present invention and combination drug can be appropriately determined depending on the administration subject, administration route, target disease, condition, combination and the like. When, for example, the administration subject is human, a combination drug is used in an amount of 0.01-100 parts by weight per 1 part by weight of the compound of the present invention.

Examples of the therapeutic agent of diabetes include insulin preparations (e.g., animal insulin preparations extracted from pancreas of cattle, swine; human insulin preparations synthesized by genetic engineering techniques using *Escherichia coli* or yeast; zinc insulin; protamine zinc insulin; fragments or derivatives of insulin (e.g., INS-1 and the like) and the like), insulin sensitizers (e.g., pioglitazone hydrochloride, rosiglitazone (maleate), GI-262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-011, FK-614, NN-622, AZ-242, BMS-298585, EML-16336, compounds described in WO99/58510 (e.g., (E)-4-[4-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-phenylbutyric acid) and the like), PPARγ agonists, PPARγ antagonists, PPARγ/α dual agonists, α-glucosidase inhibitors (e.g., voglibose, acarbose, miglitol, emiglitate and the like), biguanides (e.g., phenformin, metformin, buformin and the like), insulin secretagogues [sulfonylureas (e.g., tolbutamide, glibenclamide, gliclazide, chlorpropamide, tolazamide, acetohexamide, glyclopyramide, glimepiride, glipizide, glybuzole and the like), repaglinide, senaglinide, nateglinide, mitiglinide or calcium salt hydrate thereof], GLP-1 receptor agonists [e.g., GLP-1, NN-2211, AC-2993 (exendin-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH_2 and the like], amyrin agonists (e.g., pramlintide and the like), phosphotyrosine phosphatase inhibitors (e.g., vanadic acid and the like), dipeptidylpeptidase IV inhibitors (e.g., NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, LAF-237

and the like), β3 agonists (e.g., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 and the like), gluconeogenesis inhibitors (e.g., glycogen phosphorylase inhibitors, glucose-6-phosphatase inhibitors, glucagon antagonists, somatostatin receptor agonists and the like), SGLT (sodium-glucose cotransporter) inhibitors (e.g., T-1095 and the like) and the like.

Examples of the therapeutic agent of diabetic complications include aldose reductase inhibitors (e.g., Tolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Zopolrestat, Minalrestat, Fidarestat, SNK-860, CT-112 and the like), neurotrophic factors and increasing drugs thereof (e.g., NGF, NT-3, BDNF, neurotrophin production-secretion promoters described in WO01/14372 (e.g., 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-1-imidazolyl)-5-[3-(2-methylphenoxy)propyl]oxazole and the like) and the like), neuranagenesis stimulators (e.g., Y-128 and the like), PKC inhibitors (e.g., LY-333531 and the like), AGE inhibitors (e.g., ALT946, pimagedine, pyratoxanthine, N-phenacylthiazolium bromide (ALT766), EXO-226 and the like), active oxygen scavengers (e.g., thioctic acid and the like), cerebral vasodilators (e.g., tiapride, mexiletine and the like), and the like.

Examples of the antihyperlipemia agent include statin compounds which are cholesterol synthesis inhibitors (e.g., cerivastatin, pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, itavastatin and salts thereof (e.g., sodium salt) and the like), squalene synthase inhibitors (e.g., compounds described in WO97/10224, such as N-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzooxazepin-3-yl]acetyl]-piperidine-4-acetic acid and the like) or fibrate compounds having a triglyceride lowering action (e.g., bezafibrate, clofibrate, simfibrate, clinofibrate and

the like), ACAT inhibitors (e.g., Avasimibe, Eflucimibe and the like), anion exchange resins (e.g., colestyramine and the like), probucol, nicotinic acid drugs (e.g., nicomol, niceritrol and the like), ethyl icosapentate, plant sterols (e.g., soysterol, γ-oryzanol and the like) and the like.

Examples of the antihypertensive agent include angiotensin converting enzyme inhibitors (e.g., captopril, enalapril, delapril and the like) or angiotensin II antagonists (e.g., candesartan cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan and the like), calcium antagonists (e.g., manidipine, nifedipine, amlodipine, efonidipine, nicardipine and the like), potassium channel openers (e.g., levcromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121 and the like), Clonidine and the like.

Examples of the antiobestic agent include central antiobestic agents (e.g., Dexfenfluramine, fenfluramine, phentermine, Sibutramine, amfepramone, dexamphetamine, Mazindol, phenylpropanolamine, clobenzorex and the like), pancreatic lipase inhibitors (e.g., orlistat and the like), β3 agonists (e.g., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140 and the like), peptide anorexiants (e.g., leptin, CNTF (Ciliary Neurotropic Factor) and the like), cholecystokinin agonists (e.g., lintitript, FPL-15849 and the like) and the like.

Examples of the diuretic include xanthine derivatives (e.g., sodium salicylate and theobromine, calcium salicylate and theobromine and the like), thiazide preparations (e.g., ethiazide, cyclopenthiazide, trichloromethyazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, benzylhydrochlorothiazide, penflutizide, polythiazide, methyclothiazide and the like), antialdosterone agents (e.g., spironolactone, triamterene and the like), carbonate dehydrating enzyme

inhibitors (e.g., acetazolamide and the like), chlorobenzenesulfonamide agents (e.g., chlortalidone, mefruside, indapamide and the like), azosemide, isosorbide, etacrynic acid, piretanide, bumetanide, furosemide and the like.

Examples of the chemotherapeutic agent include alkylation agents (e.g., cyclophosphamide, ifosfamide and the like), metabolic antagonists (e.g., methotrexate, 5-fluorouracil and the like), anti-cancer antibiotics (e.g., mitomycin, adriamycin and the like), plant-derived anti-cancer agents (e.g., vincristin, vindesine, taxol and the like), cisplatin, carboplatin, etopoxide and the like. Of these, furtulon and neofurtulon which are 5-fluorouracil derivatives and the like are preferable.

Examples of the immunotherapeutic agent include microorganism or bacterial components (e.g., muramyl dipeptide derivative, picibanil and the like), polysaccharides having immunity potentiating activity (e.g., lentinan, sizofiran, krestin and the like), cytokines obtained by genetic engineering techniques (e.g., interferon, interleukin (IL) and the like), colony stimulating factors (e.g., granulocyte stimulating factor, erythropoietin and the like) and the like, with preference given to IL-1, IL-2, IL-12 and the like.

Examples of the antithrombotic agent include heparin (e.g., heparin sodium, heparin calcium, dalteparin sodium and the like), warfarin (e.g., warfarin potassium and the like), anti-thrombin drugs (e.g., aragatroban and the like), thrombolytic agents (e.g., urokinase, tisokinase, alteplase, nateplase, monteplase, pamiteplase and the like), platelet aggregation inhibitors (e.g., ticlopidine hydrochloride, cilostazol, ethyl icosapentate, beraprost sodium, sarpogrelate hydrochloride and the like) and the like.

Examples of the therapeutic agent of osteoporosis include alfacalcidol, calcitriol, elcaltonin, calcitonin salmon, estriol, ipriflavone, pamidronate disodium, alendronate sodium hydrate, incadronate disodium and the like.

Examples of the antidementia agent include tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine and the like.

Examples of the agent for improving erectile dysfunction include apomorphine, sildenafil citrate and the like.

Examples of the therapeutic agent of incontinentia or pollakiuria include flavoxate hydrochloride, oxybutynin hydrochloride, propiverine hydrochloride and the like.

Furthermore, drugs having a cachexia-improving action established in animal models and clinical situations, such as cyclooxygenase inhibitors (e.g., Indometacin and the like) [Cancer Research, vol. 49, 5935-5939, 1989], Progesterone derivatives (e.g., Megesterol acetate) [Journal of Clinical Oncology, vol. 12, 213-225, 1994], glucosteroid (e.g., dexamethasone and the like), metoclopramide agents, tetrahydrocannabinol agents (*ibid.*), fat metabolism improving agents (e.g., eicosapentaenoic acid and the like) [British Journal of Cancer, vol. 68, 314-318, 1993], growth hormones, IGF-1, or antibodies to a cachexia-induced factor such as TNF-α, LIF, IL-6, Oncostatin M and the like, can be used in combination with the compound of the present invention.

The combination drug is preferably an insulin preparation, an insulin sensitizer, an α-glucosidase inhibitor, a biguanide, an insulin secretagogue (preferably a sulfonylurea) or the like.

Two or more of the above-mentioned combination drugs can be used in combination in an appropriate ratio. Preferable combinations in the case of using two or

more combination drugs are, for example, as shown in the following.

1) an insulin secretagogue (preferably a sulfonylurea) and an α-glucosidase inhibitor;

2) an insulin secretagogue (preferably a sulfonylurea) and a biguanide;

3) an insulin secretagogue (preferably a sulfonylurea), a biguanide and an α-glucosidase inhibitor;

4) an insulin sensitizer and an α-glucosidase inhibitor;

5) an insulin sensitizer and a biguanide;

6) an insulin sensitizer, a biguanide and an α-glucosidase inhibitor.

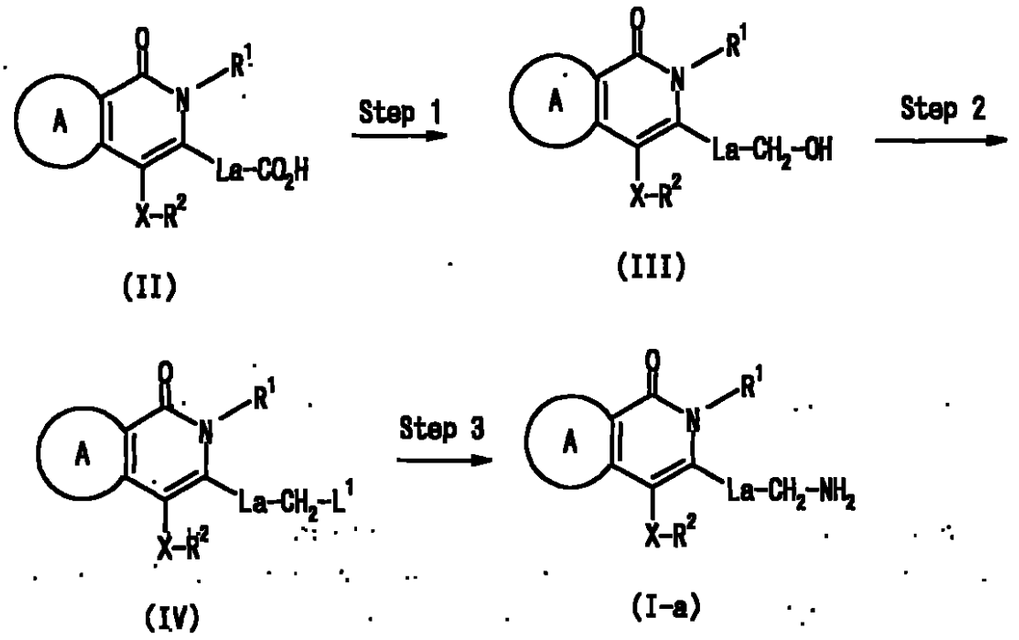
When the compound of the present invention or the pharmaceutical agent of the present invention is used in combination with a combination drug, the amount thereof can be reduced within a safe range in consideration of counteraction of these agents. Particularly, the dose of an insulin sensitizer, an insulin secretagogue (preferably a sulfonylurea) and a biguanide can be reduced as compared with the normal dose. Therefore, an adverse effect which may be caused by these agents can be prevented safely. In addition, the dose of the therapeutic agent of diabetic complications, antihyperlipemia agent and antihypertensive agent can be reduced whereby an adverse effect which may be caused by these agents can be prevented effectively.

Hereinafter the production methods of the compound of the present invention are explained.

The compound of the present invention can be produced according to a method known *per se*, such as a method to be described in detail in the following, or an analogous method thereto.

For example, compound (I-a) of the formula (I) wherein L is alkylene can be produced according to the following Method A or an analogous method thereto.

[Method A]



(II) (III)

(IV) (I-a)

wherein La is a bond or alkylene, L^1 is a leaving group, and other symbols are as defined above.

The alkylene for La is exemplified by that mentioned as the aforementioned L. When L is alkylene, L is the same as $La(CH_2)$.

The leaving group for L^1 may be, for example, halogen atom (e.g., chlorine, bromine, iodine and the like), optionally halogenated C_{1-6} alkylsulfonyloxy (e.g., methanesulfonyloxy, ethanesulfonyloxy, trifluoromethanesulfonyloxy and the like), optionally substituted C_{6-10} arylsulfonyloxy, hydroxy and the like.

Examples of the substituent in the "optionally substituted C_{6-10} arylsulfonyloxy" include halogen atom (e.g., chlorine, bromine, iodine and the like), optionally halogenated C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy and the like. The number of the substituent(s) is, for example, 1 to 3. Specific examples of the "optionally substituted C_{6-10} arylsulfonyloxy" include benzenesulfonyloxy, p-toluenesulfonyloxy, 1-

naphthalenesulfonyloxy, 2-naphthalenesulfonyloxy and the like.

The "leaving group" is preferably halogen atom (e.g., chlorine, bromine, iodine and the like), methanesulfonyloxy, trifluoromethanesulfonyloxy, p-toluenesulfonyloxy and the like.

(Step 1)

This reaction is carried out by directly reducing with a reducing agent (e.g., borane, lithium aluminum hydride and the like) in a solvent that does not adversely influence the reaction, or converting a carboxyl group to its reactive derivative (e.g., acid halide, mixed acid anhydride, active ester, ester and the like) and reducing with a reducing agent (e.g., sodium borohydride, sodium lithium borohydride, lithium aluminum hydride, diisobutyl aluminum hydride and the like).

The amount of the reducing agent to be used is preferably from about 0.5 to about 10 molar equivalents per compound (II).

The solvent that does not adversely influence the reaction varies depending on the reducing agent. Examples thereof include aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; ethers such as tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, diethyl ether and the like; water; alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol and the like; and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The reaction temperature is generally from about -50°C to about 150°C, preferably about -10°C to about 100°C.

The reaction time is generally from about 0.5 to about 20 hours.

The compound (III) thus obtained can be isolated

and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

(Step 2)

When L^1 is a halogen atom, this reaction is carried out using a halogenating agent in a solvent that does not adversely influence the reaction.

Examples of the halogenating agent include thionyl chloride, phosphorus tribromide and the like.

The amount of the halogenating agent to be used is preferably 1 to about 20 molar equivalents per compound (III).

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like, and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio. It is also possible to use an excess halogenating agent as a solvent.

The reaction temperature is generally from about -20°C to about 150°C, preferably about 0°C to about 100°C.

The reaction time is generally from about 0.1 to about 20 hours.

When L^1 is an optionally halogenated C_{1-6} alkylsulfonyloxy or an optionally substituted C_{6-10} arylsulfonyloxy, this reaction is carried out using a sulfonylating agent in the presence of a base in a solvent that does not adversely influence the reaction.

Examples of the sulfonylating agent include mesyl chloride, tosyl chloride, benzenesulfonyl chloride and the like.

Examples of the base include amines such as

triethylamine, N-methylmorpholine, N,N-dimethylaniline and the like; alkali metal salts such as sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate and the like; and the like.

The amount of the sulfonylating agent and the base to be used is preferably 1 to about 2 molar equivalents per compound (III).

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; ethyl acetate and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The reaction temperature is generally about -20°C to about 150°C, preferably about 0°C to about 100°C.

The reaction time is generally from about 0.1 to about 20 hours.

The thus-obtained compound (IV) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

(Step 3)

This reaction is carried out by reacting compound (IV) and an aminating agent in a solvent that does not adversely influence the reaction, and subjecting the obtained compound to deprotection of an amino group as necessary.

Examples of the aminating agent include ammonia, hexamethylenetetramine, potassium phthalimide, di-t-butyl dicarboxylimide and the like.

The amount of the aminating agent to be used is preferably about 1 to about 5 molar equivalents per

compound (IV).

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol and the like; ketones such as acetone, 2-butanone and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like; and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The reaction temperature is about 0°C to about 200°C, preferably about 20°C to about 120°C.

The reaction time is generally from about 0.5 to about 20 hours.

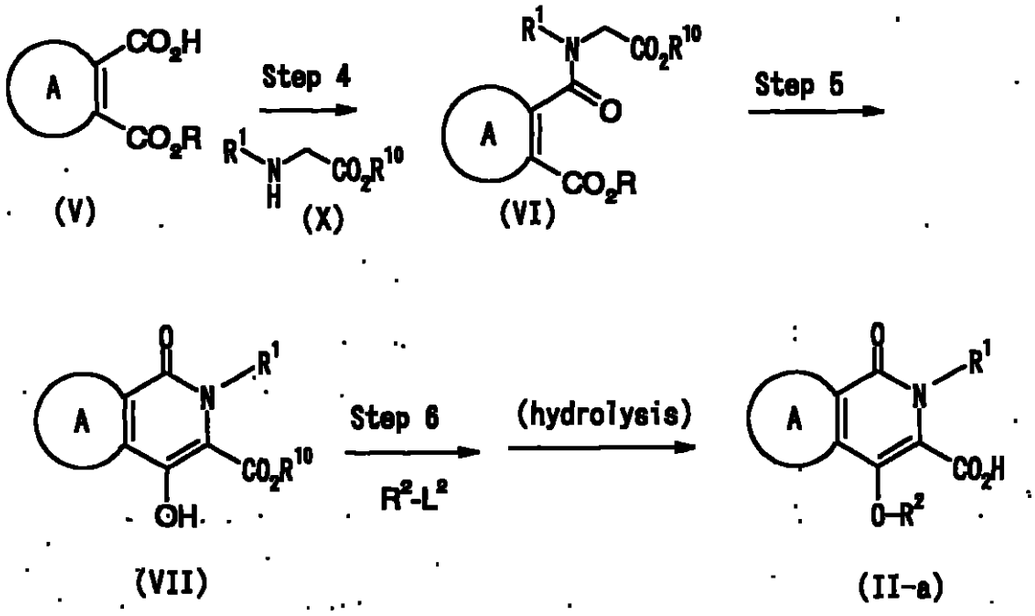
The amino group is deprotected according to a method known *per se*.

The thus-obtained compound (I-a) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

The compound (II) used as a starting material compound in Method A can be produced according to a method known *per se*, for example, the methods detailed in the following or analogous methods thereto.

The compound (II-a) which is a compound of the formula (II) wherein La is a bond and X is -O- can be produced according to the method described in, for example, Journal of Heterocyclic chemistry, vol. 7, 1057 (1970), the following Method B, or analogous methods thereto.

[Method B]



wherein R is a C_{1-6} alkyl group, R^{10} is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group, L^2 is a leaving group and other symbols are as defined above.

Examples of the C_{1-6} alkyl group for R include methyl, ethyl and the like.

The "optionally substituted hydrocarbon group" for R^{10} is exemplified by that mentioned as the aforementioned R^3.

The leaving group for L^2 is exemplified by that mentioned as the aforementioned L^1. The leaving group for L^2 may be a hydroxy group.

(Step 4)

This reaction is carried out according to, for example, a method comprising direct condensation of compound (V) and glycine derivative (X) using a condensation agent (e.g., dicyclohexylcarbodiimide and the like), or a method comprising appropriately reacting a reactive derivative of compound (V) and a glycine derivative and the like. Examples of the reactive

derivative include acid anhydride, acid halide (e.g., acid chloride, acid bromide), imidazolide, or mixed acid anhydride (e.g., anhydride with methyl carbonate, ethyl carbonate or isobutyl carbonate and the like) and the like.

When, for example, acid halide is used as a reactive derivative of compound (V), the reaction is carried out in the presence of a base in a solvent that does not adversely influence the reaction.

Examples of the base include amines such as triethylamine, N-methylmorpholine, N,N-dimethylaniline and the like; alkali metal salts such as sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate and the like; and the like.

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; ethyl acetate, water and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The amount of the glycine derivative (X) to be used is 0.1 to 10 molar equivalents, preferably 1 to 3 molar equivalents, per compound (V).

The reaction temperature is about -30°C to about 100°C.

The reaction time is generally 0.5 to 20 hours.

When a mixed acid anhydride is used as a reactive derivative of compound (V), compound (V) and chlorocarbonate ester (e.g., methyl chlorocarbonate, ethyl chlorocarbonate, isobutyl chlorocarbonate and the like) are reacted in the presence of a base and then reacted with glycine derivative (X).

Examples of the base include amines such as triethylamine, N-methylmorpholine, N,N-dimethylaniline

and the like; alkali metal salts such as sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate and the like; and the like.

The amount of the glycine derivative (X) to be used is generally 0.1 to 10 molar equivalents, preferably 0.3 to 3 molar equivalents, per compound (V).

The reaction temperature is generally from about -30°C to about 100°C.

The reaction time is generally from 0.5 to 20 hours.

The thus-obtained compound (VI) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

The compound (V) and glycine derivative (X) used as a starting material compound in step 4 can be produced according to a method known *per se*.

(Step 5)

This reaction is carried out according to a conventional method in the presence of a base in a solvent that does not adversely influence the reaction.

Examples of the base include metalhydrides such as sodium hydride, potassium hydride and the like; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium t-butoxide and the like; alkali metal salts such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, potassium carbonate and the like; amines such as pyridine, triethylamine, N,N-dimethylaniline, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-ene and the like.

The amount of the base to be used is preferably about 0.1 to about 2 molar equivalents per compound (VI).

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers

such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; water; alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol and the like; ketones such as acetone, 2-butanone and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like; and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The reaction temperature is about -10°C to about 150°C, preferably about 0°C to about 110°C.

The reaction time is generally from about 0.5 to about 20 hours.

The thus-obtained compound (VII) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

(Step 6)

When L^2 is a hydroxy group, this reaction is carried out by a method known *per se*, such as a method described in Synthesis, page 1 (1981), or an analogous method thereto.

This reaction is generally carried out in the presence of an organic phosphorus compound and electrophil in a solvent that does not adversely influence the reaction.

Examples of the organic phosphorus compound include triphenylphosphine, tributylphosphine and the like.

Examples of the electrophil include diethyl azodicarboxylate, diisopropyl azodicarboxylate, azodicarbonyldipiperazine and the like.

The amount of the organic phosphorus compound and electrophil to be used is preferably about 1 to about 5 molar equivalents per compound (VII).

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include ethers such as diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like; and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The reaction temperature is about -50°C to about 150°C, preferably about -10°C to about 100°C.

The reaction time is generally from about 0.5 to about 20 hours.

When L^2 is a halogen atom, an optionally halogenated C_{1-6} alkylsulfonyloxy or an optionally substituted C_{6-10} arylsulfonyloxy, this reaction is carried out according to a conventional method in the presence of a base in a solvent that does not adversely influence the reaction.

Examples of the base include alkali metal salts such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, potassium carbonate and the like; amines such as pyridine, triethylamine, N,N-dimethylaniline, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-ene and the like; metalhydrides such as potassium hydride, sodium hydride and the like; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium t-butoxide and the like; and the like.

The amount of the base to be used is preferably about 1 to about 5 molar equivalents per compound (VII).

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; ketones such as acetone, 2-butanone and the like;

halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like; and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The reaction temperature is generally about -50°C to about 150°C, preferably about -10°C to about 100°C.

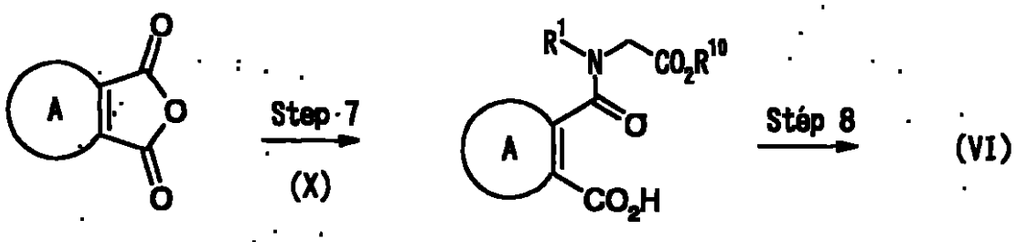
The reaction time is generally from about 0.5 to about 20 hours.

The compound obtained from the aforementioned step 6 is hydrolyzed, where necessary, by a method known *per se* to give compound (II-a).

The thus-obtained compound (II-a) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

The compound (VI) to be used in the aforementioned Method B can be also produced according to the following Method C.

[Method C]



(VIII) (IX)

wherein the symbols are as defined above.

(Step 7)

This reaction is carried out according to a conventional method in a solvent that does not adversely

influence the reaction.

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; ethyl acetate and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The amount of the glycine derivative (X) to be used is about 1 to about 10 molar equivalents, preferably 1 to 3 molar equivalents per compound (VIII).

The reaction temperature is generally from -30°C to 100°C.

The reaction time is generally from 0.5 to 20 hours.

The thus-obtained compound (IX) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

The compound (VIII) used as a starting material compound in Step 7 can be produced according to a method known *per se*.

(Step 8)

This reaction is carried out according to a conventional method in the presence of a base and a C_{1-6} alkyl halide in a solvent that does not adversely influence the reaction.

Examples of the base include alkali metal salts such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, potassium carbonate and the like; amines such as pyridine, triethylamine, N,N-dimethylaniline, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-ene and the like.

The amount of the base to be used is preferably about 1 to about 2 molar equivalents per compound (IX).

Examples of the C_{1-6} alkyl halide include iodomethane, iodoethane and the like.

The amount of the C_{1-6} alkyl halide to be used is preferably about 1 to about 2 molar equivalents per compound (IX).

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; ketones such as acetone, 2-butanone and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like; and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

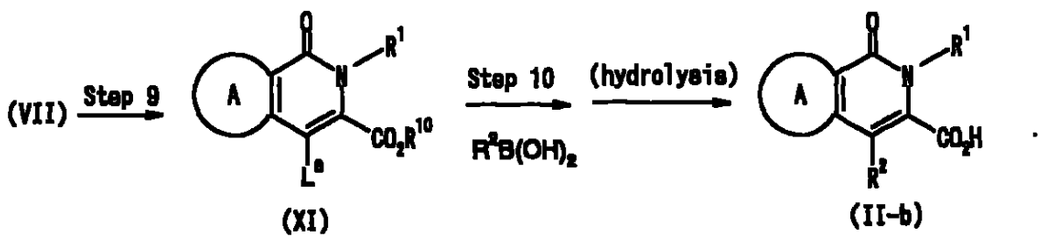
The reaction temperature is generally from about -10°C to about 150°C, preferably 0°C to 110°C.

The reaction time is generally from about 0.5 to about 20 hours.

The thus-obtained compound (VI) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

The compound (II-b) which is a compound of the formula (II) wherein La is a bond and X is a bond can be produced by a method described in, for example, JP-A-7-76573, JP-A-2000-72751 or JP-A-2000-72675, the following Method D or analogous methods thereto.

[Method D]



wherein L^3 is a leaving group, and other symbols are as defined above.

The leaving group for L^3 is exemplified by that mentioned as the aforementioned L^1.

(Step 9)

When, for example, L^3 is an optionally halogenated C_{1-6} alkylsulfonyloxy or an optionally substituted C_{6-10} arylsulfonyloxy, this reaction is carried out according to a conventional method in the presence of a base and a sulfonylating agent in a solvent that does not adversely influence the reaction.

Examples of the base include metalhydrides such as sodium hydride, potassium hydride and the like; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium t-butoxide and the like; alkali metal salts such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, potassium carbonate and the like; amines such as pyridine, triethylamine, N,N-dimethylaniline, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-ene and the like.

The amount of the base to be used is preferably about 1 to about 5 molar equivalents per compound (VII).

Examples of the sulfonylating agent include N-phenyltrifluoromethanesulfonimide, anhydrous trifluoromethanesulfonic acid and the like.

The amount of the sulfonylating agent to be used is preferably about 1 to about 5 molar equivalents per compound (VII).

Examples of the solvent that does not adversely

influence the reaction include aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The reaction temperature is generally from about -50°C to about 150°C, preferably about -10°C to about 20°C.

The reaction time is generally from about 0.5 to about 20 hours.

The thus-obtained compound (XI) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

(Step 10)

This reaction is carried out according to a conventional method in the presence of a base and a metal catalyst in a solvent that does not adversely influence the reaction under an inert gas atmosphere.

Examples of the base include metalhydrides such as sodium hydride, potassium hydride and the like; akali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium t-butoxide and the like; alkali metal salts such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate and the like; amines such as pyridine, triethylamine, N,N-dimethylaniline, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-ene and the like. Of these, alkali metal salts such as sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate and the like are preferable.

The amount of the base to be used is preferably about 1 to about 5 molar equivalents per compound (XI).

Examples of the metal catalyst include palladium complex such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and the like.

The amount of use of the metal catalyst is preferably about 0.01 to about 0.5 molar equivalents per compound (XI).

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; water; alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol and the like; ketones such as acetone, 2-butanone and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like; and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

Examples of the inert gas include argon, nitrogen and the like.

The reaction temperature is generally from about -10°C to about 150°C, preferably about 0°C to about 100°C.

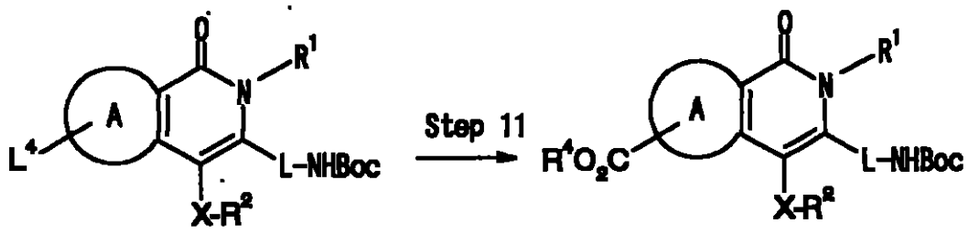
The reaction time is generally from about 0.5 to about 20 hours.

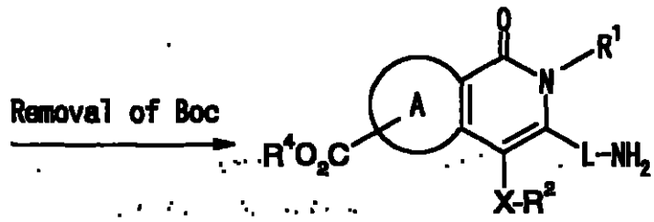
The compound obtained from Step 10 is hydrolyzed according to a method known *per se* to give compound (II-b).

The compound (II-b) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

The compound (I-aa) wherein ring A has a group of the formula: $-CO-OR^4$ (R^4 is as defined above) as a substituent can be also produced by the following Method E.

[Method E]





(I-aa)

wherein L^4 is a leaving group, Boc is a t-butoxycarbonyl group and other symbols are as defined above.

The leaving group for L^4 is exemplified by that mentioned as the aforementioned L^1.

(Step 11)

This reaction is carried out in the presence of carbon monoxide, a metal catalyst, a reaction reagent and an alcohol in a solvent that does not adversely influence the reaction.

The metal catalyst is, for example, a palladium catalyst (e.g., palladium acetate and the like).

The amount of the metal catalyst to be used is preferably about 0.01 to about 1 molar equivalent per compound (XII).

The reaction reagent is, for example, an organic phosphorus compound (e.g., 1,3-bis(diphenylphosphino)propane and the like), a base (e.g., amines such as pyridine, triethylamine, N,N-

dimethylaniline etc., and the like), and the like.

The amount of the reaction reagent to be used is preferably about 1 to about 5 molar equivalents per compound (XII).

As the alcohol, an excess amount of ethanol or methanol is generally used.

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like; and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The reaction temperature is generally from about 0°C to about 150°C, preferably about 50°C to about 100°C.

The reaction time is generally from about 0.5 to about 20 hours.

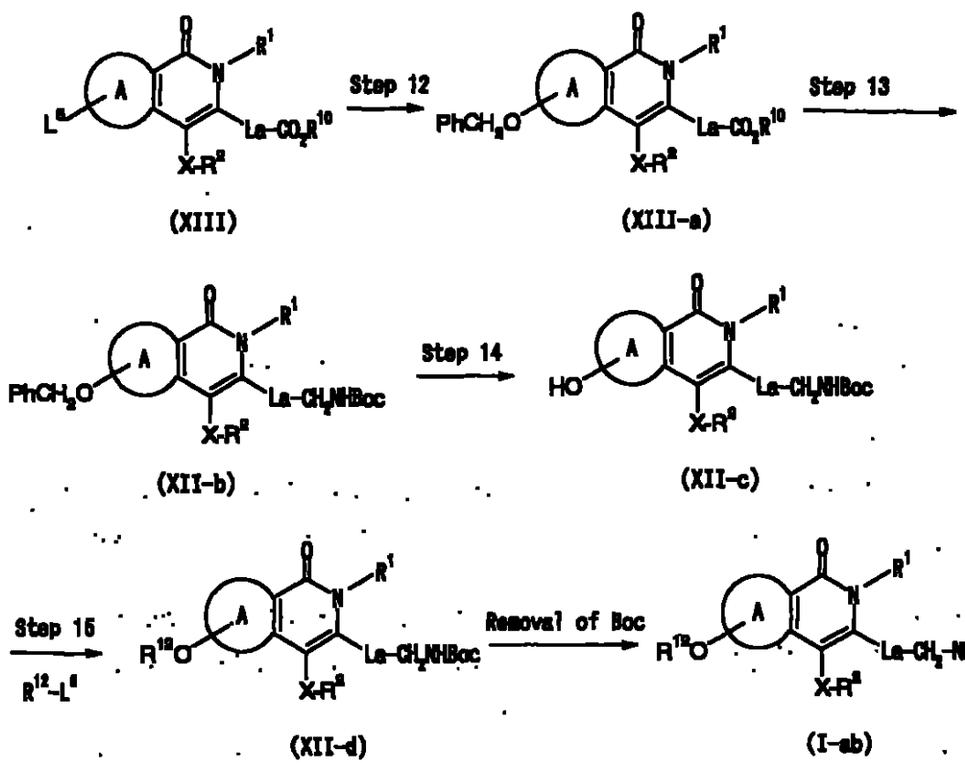
From compound (XII-a) obtained from Step 11, Boc group is removed by a method known *per se* to give compound (I-aa).

The thus-obtained compound (I-aa) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

The compound (XII) used as a starting material compound in Method E can be produced according to, for example, the aforementioned Method A or an analogous method thereto.

The compound (I-ab) wherein ring A has an optionally substituted hydroxy group as a substituent can be also produced by the following Method F.

[Method F]



wherein L^5 and L^6 are leaving group, R^{12} is an optionally substituted hydrocarbon group and other symbols are as defined above.

The leaving group for L^5 and L^6 are exemplified by that mentioned as the aforementioned L^1.

Examples of the "optionally substituted hydrocarbon group" for R^{12} include each optionally substituted "alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s)", "alkenyl group having 2 to 10 carbon atoms", "alkynyl group having 2 to 10 carbon atoms", "cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms", "cycloalkenyl group having 3 to 10 carbon atoms", "aryl group having 6 to 14 carbon atoms" and "aralkyl having 7 to 13 carbon atoms" mentioned in the "optionally substituted hydroxy group" as the substituent in ring A.

(Step 12)

This reaction is carried out using benzyl alcohol in the presence of a base in a solvent that does not adversely influence the reaction.

Examples of the base include alkali metal salts such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, potassium carbonate and the like; amines such as pyridine, triethylamine, N,N-dimethylaniline, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-ene and the like; metalhydrides such as potassium hydride, sodium hydride and the like; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium t.-butoxide and the like; and the like.

The amount of the base to be used is preferably about 1 to about 5 molar equivalents per compound (XIII).

The amount of benzyl alcohol to be used is preferably about 1 to about 3 molar equivalents per compound (XIII).

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like; and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The reaction temperature is generally from about 0°C to about 150°C, preferably about 50°C to about 100°C.

The reaction time is generally from about 0.5 to about 20 hours.

The thus-obtained compound (XIII-a) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization,

recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

(Step 13)

This reaction is carried out by introducing a Boc group according to a method known *per se* after reaction in the same manner as in the aforementioned Steps 1 to 3.

The thus-obtained compound (XII-b) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

(Step 14)

This reaction is carried out according to a *per se* known hydrogenation under a hydrogen atmosphere or in the presence of a hydrogen source such as formic acid and the like and a metal catalyst in a solvent that does not adversely influence the reaction.

Examples of the metal catalyst include a transition metal catalyst such as palladium-carbon, palladium black, platinum oxide, Raney-nickel, Wilkinson's catalyst etc., and the like.

The amount of the metal catalyst to be used is preferably about 0.01 to about 10 molar equivalents per compound (XII-b).

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include lower organic acids such as acetic acid and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol and the like; and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The reaction temperature is generally from about 0°C to about 150°C, preferably about 0°C to about 100°C.

The reaction time is generally from about 0.5 to

about 20 hours.

The thus-obtained compound (XII-c) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

(Step 15)

This Step is carried out by the reaction in the same manner as in the aforementioned Step 8.

The thus-obtained compound (XII-d) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

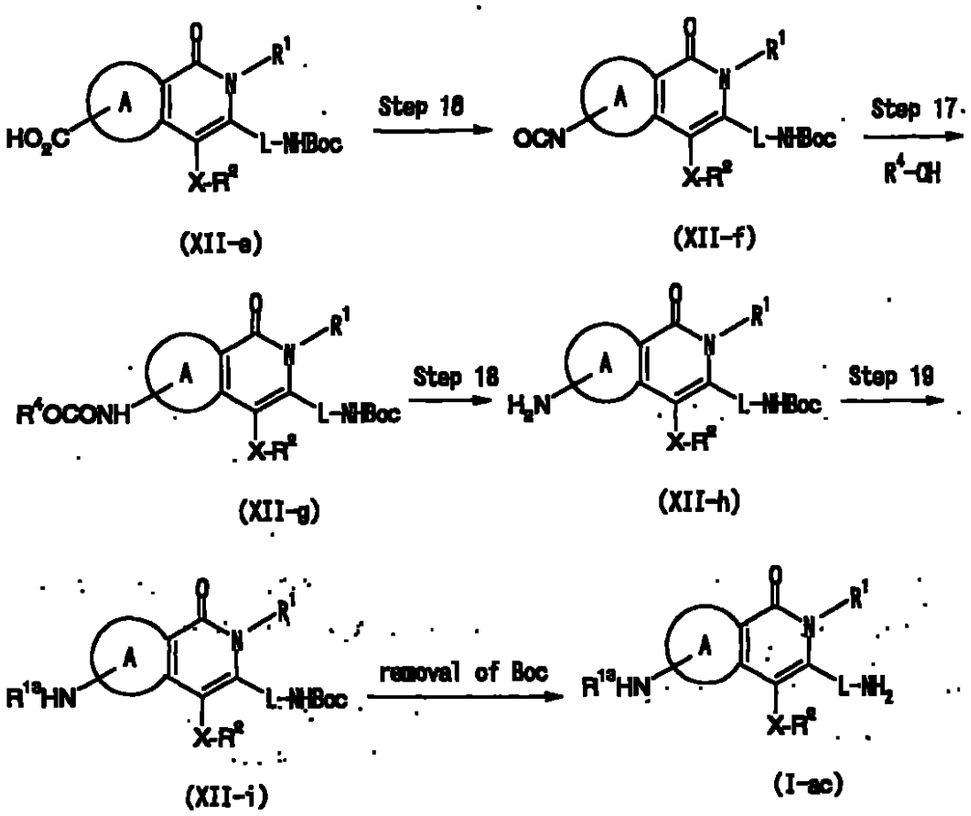
The compound (I-ab) can be produced by removing a Boc group from compound (XII-d) according to a method known *per se*.

The compound (I-ab) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

The compound (XIII) used as a starting material compound in Method F can be produced according to, for example, the aforementioned Method A or an analogous method thereto.

The compound (I-ac) wherein ring A has an optionally substituted amino group as a substituent can be also produced according to the following Method G.

[Method G]



wherein R^{13} is a hydrocarbon group or an acyl group and other symbols are as defined above.

Examples of the "hydrocarbon group" for R^{13} include "alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s)", "alkenyl group having 2 to 10 carbon atoms", "cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms", "cycloalkenyl group having 3 to 10 carbon atoms" and "aryl group having 6 to 14 carbon atoms" mentioned in the "optionally substituted amino group" as the substituent in ring A. Examples of the acyl group for R^{13} is exemplified by that mentioned as the substituent in ring A.

(Step 16)

In this Step, compound (XII-e) and diphenylphosphoryl azide are reacted in the presence of a base in a solvent that does not adversely influence the reaction to give an acyl azide compound, which is

subjected to Curtius rearrangement reaction to give isocyanic acid derivative (XII-f).

The amount of the diphenylphosphoryl azide to be used is 1 to 10 molar equivalent(s), preferably 1.5 to 3 molar equivalents, per compound (XII-e).

Examples of the base include amines such as triethylamine, 4-dimethylaminopyridine, triethylenediamine, tetramethylethylenediamine and the like.

The amount of the base to be used is preferably about 1 to about 5 molar equivalents per compound (XII-e).

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include ethers such as diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane and the like; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, dichloroethane, chloroform and the like; dimethylformamide and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The reaction temperature is -20°C to 50°C, preferably 0°C to 20°C.

The reaction time is from 0.5 to 5 hours, preferably from 1 to 2 hours.

The Curtius rearrangement reaction is carried out according to a method known *per se* in a solvent that does not adversely influence the reaction.

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane and the like; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, dichloroethane, chloroform and the like; amides such as dimethylformamide and the like; and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The reaction temperature is generally from 50°C to

200°C, preferably 80°C to 150°C.

The reaction time is generally from 0.5 to 12 hours, preferably from 1 to 3 hours.

The thus-obtained compound (XII-f) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

(Step 17)

This reaction is carried out in a solvent that does not adversely influence the reaction.

The amount of a compound of the formula: R^4-OH (wherein the symbols are as defined above) to be used is preferably about 1 to about 5 molar equivalents per compound (XII-f).

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like; and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The reaction temperature is generally from about 0°C to about 150°C, preferably about 50°C to about 100°C.

The reaction time is generally from about 0.5 to about 20 hours.

This reaction may be carried out in the presence of a catalytic amount of N,N-dimethylaminopyridine and the like.

The thus-obtained compound (XII-g) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under.

reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

By using a compound of the formula: $HNR^{4a}R^{5a}$ (wherein the symbols are as defined above) instead of a compound of the above-mentioned formula: R^4-OH (wherein the symbols are as defined above), a compound (XII-g) wherein the substituent: R^4OCONH- is replaced by $R^{4a}R^{5a}NCONH$- can be produced.

(Step 18)

This reaction is carried out by deprotection (e.g., catalytic reduction, piperidine treatment and the like) generally employed in peptide chemistry and the like.

The thus-obtained compound (XII-h) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

(Step 19)

This reaction is carried out according to a conventional method using an alkylation agent, an acylation agent and the like in the presence of a condensation agent or a base in a solvent that does not adversely influence the reaction.

The alkylation agent is exemplified by alkyl halides, alkylsulfonates and the like.

The amount of the alkylation agent to be used is preferably about 1 to about 5 molar equivalents per compound (XII-h).

The acylation agent is exemplified by carboxylic acid, sulfonic acid, phosphoric acid, carbonic acid or reactive derivatives thereof (e.g., acid halide, acid anhydride, mixed acid anhydride, active ester and the like), isocyanide, isothiocyanide and the like.

The amount of the acylating agent to be used is

preferably about 1 to about 5 molar equivalents per compound (XII-h).

The condensation agent is exemplified by dicyclohexylcarbodiimide, diethyl cyanophosphate, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide and the like.

The amount of the condensation agent to be used is preferably about 1 to about 5 molar equivalents per compound (XII-h).

Examples of the base include alkali metal salts such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, potassium carbonate and the like; amines such as pyridine, triethylamine, N,N-dimethylaniline, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-ene and the like; metalhydrides such as potassium hydride, sodium hydride and the like; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium t.-butoxide and the like; and the like.

The amount of the base to be used is preferably about 1 to about 5 molar equivalents per compound (XII-h).

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; ketones such as acetone, 2-butanone and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like; and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The reaction temperature is generally from about -50°C to about 150°C, preferably about -10°C to about 100°C.

The reaction time is generally from about 0.5 to about 20 hours.

The thus-obtained compound (XII-i) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

By removing a Boc group from the thus-obtained compound (XII-i) according to a method known per se, compound (I-ac) can be produced.

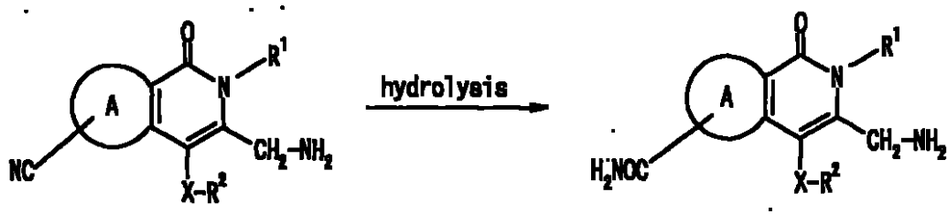
The compound (I-ac) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

Furthermore, by removing a Boc group from the aforementioned compound (XII-g) and compound (XII-h) according to a method known per se, a compound (I-ac) wherein the substituent: $R^{13}HN$- is respectively substituted by R^4OCONH- or amino can be produced.

The compound (XII-e) used as a starting material in Method G can be produced according to, for example, the aforementioned Method A, Method E or analogous methods thereto.

The compound (I-ae) which is a compound of the formula (I) wherein ring A has a carbamoyl group as a substituent and L is methylene can be also produced by, for example, the following Method H.

[Method H]



(I-ad) (I-ae)

wherein the symbols are as defined above.

The hydrolysis can be generally carried out in the presence of an acid or a base.

Examples of the acid include mineral acids (e.g., hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like), carboxylic acids (e.g., formic acid, acetic acid, propionic acid and the like), and the like. Of these, hydrochloric acid, sulfuric acid and the like are preferable.

Examples of the base include alkali metal salts such as lithium hydroxide, potassium hydroxide, sodium hydroxide, potassium carbonate, sodium carbonate, potassium hydrogencarbonate, sodium hydrogencarbonate and the like; alkaline earth metal salts such as calcium hydroxide, barium hydroxide and the like; amines such as trimethylamine, triethylamine, ethyldiisopropylamine, N-methylmorpholine and the like; and the like. Of these, potassium hydroxide, sodium hydroxide and the like are preferable.

The amount of the acid or base to be used is, for example, 0.01 to 100 molar equivalents, preferably 0.1 to 50 molar equivalents per compound (I-ad).

Hydrolysis is generally conducted in a solvent that does not adversely influence the reaction. Examples of the solvent include alcohols such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, butanol, isobutanol, tert-butanol and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; aliphatic hydrocarbons such as hexane, heptane and the like; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tert-butylmethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and the like; amides such as dimethylformamide, dimethylacetamide and the like; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like; water and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

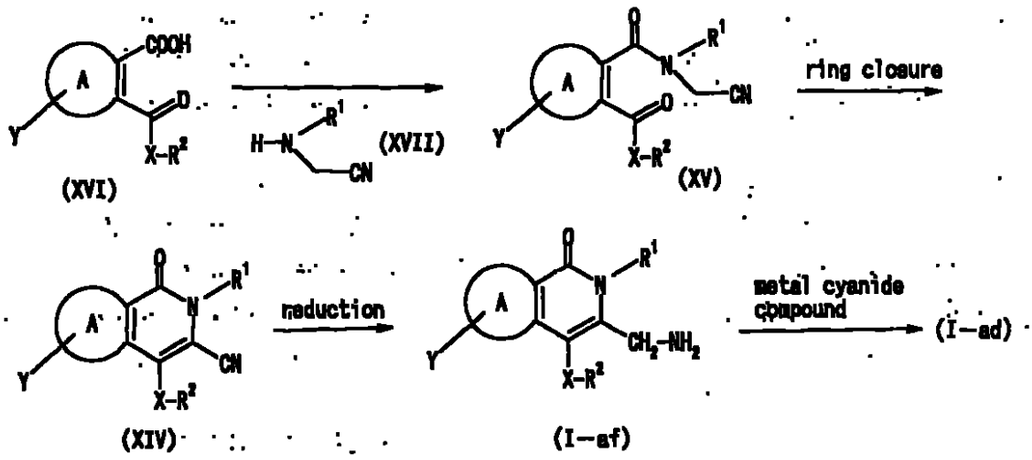
The reaction temperature is generally from 0°C to 150°C, preferably 10°C to 100°C.

The reaction time is generally from 0.1 to about 100 hours, preferably from 0.1 to 10 hours.

The thus-obtained compound (I-ae) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

The compound (I-ad) used as a starting material compound in Method H can be produced according to, for example, the following Method I.

[Method I]



wherein the symbols are as defined above.

In this method, compound (XVI) and compound (XVII) are reacted to give compound (XV).

This reaction is carried out according to a per se known amidation reaction. This method may be, for example, a method comprising direct condensation of compound (XVI) and compound (XVII) using a condensation agent, a method comprising reacting a reactive derivative of compound (XVI) and compound (XVII), and

the like.

Examples of the condensation agent include carbodiimide condensation reagents such as dicyclohexylcarbodiimide, diisopropylcarbodiimide, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide and its hydrochloride, and the like; phosphoric acid condensation reagents such as diethyl cyanophosphate, diphenylphosphoryl azide and the like; carbonyldiimidazole, 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium tetrafluoroborate and the like.

Examples of the solvent to be used for a reaction using a condensation agent include amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone and the like; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether, dimethoxyethane and the like; esters such as methyl acetate, ethyl acetate and the like; nitriles such as acetonitrile, propionitrile and the like; water and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The amount of the compound (XVII) to be used is generally 1 to 10 molar equivalents, preferably 1 to 3 molar equivalents, per compound (XVI).

The amount of the condensation agent to be used is generally 0.1 to 10 molar equivalents, preferably 0.3 to 3 molar equivalents, per compound (XVI).

When a carbodiimide condensation reagent is used as a condensation agent, the reaction efficiency can be increased by the use of a suitable condensation promoter (e.g., 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, 1-hydroxybenzotriazole, N-hydroxysuccinimide, N-hydroxyphthalimide and the like) as necessary. When a phosphoric condensation reagent is used as a

condensation agent, the reaction efficiency can be increased by the use of an organic amine base such as triethylamine and the like.

The amount of the above-mentioned condensation promoter and organic amine base to be used is generally 0.1 to 10 molar equivalents, preferably 0.3 to 3 molar equivalents, per compound (XVI).

The reaction temperature is generally from -30°C to 120°C, preferably -10°C to 100°C.

The reaction time is generally from 0.5 to 60 hours.

The reactive derivative of compound (XVI) may be, for example, acid anhydride, acid halide (acid chloride, acid bromide), imidazolide, mixed acid anhydride (e.g., anhydride with methylcarbonate, ethylcarbonate or isobutylcarbonate and the like) and the like.

When, for example, an acid anhydride or an acid halide is used, the reaction is generally carried out in the presence of a base in a solvent that does not adversely influence the reaction.

Examples of the base include amines such as triethylamine, pyridine, N-methylmorpholine, N,N-dimethylaniline, 4-dimethylaminopyridine and the like; alkali metal salts such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate and the like; and the like.

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone and the like; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether, dimethoxyethane and the like; esters such as methyl acetate, ethyl acetate and the like; nitriles

such as acetonitrile, propionitrile and the like; water and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

When the above-mentioned amides are used as the solvent that does not adversely influence the reaction, the reaction may be carried out in the absence of a base.

The amount of the compound (XVII) to be used is generally 1 to 10 molar equivalents, preferably 1 to 5 molar equivalents, per compound (XVI).

The amount of the base to be used is generally 1 to 10 molar equivalents, preferably 1 to 5 molar equivalents per compound (XVI).

The reaction temperature is generally from -30°C to 100°C, preferably -10°C to 100°C.

The reaction time is generally from 0.5 to 30 hours.

When a mixed acid anhydride is used, compound (XVI) and chlorocarbonate (e.g., methyl chlorocarbonate, ethyl chlorocarbonate, isobutyl chlorocarbonate and the like) are reacted in the presence of a base, and the obtained compound is reacted with compound (XVII).

Examples of the base include amines such as triethylamine, aniline, N-methylmorpholine, N,N-dimethylaniline, 4-dimethylaminopyridine and the like; alkali metal salts such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate and the like; and the like.

The amount of the compound (XVII) to be used is generally 1 to 10 molar equivalents, preferably 1 to 5 molar equivalents, per compound (XVI).

The amount of the base to be used is generally 1 to 10 molar equivalents, preferably 1 to 3 molar equivalents per compound (XVI).

The reaction temperature is generally from -30°C to 120°C, preferably -10°C to 100°C.

The reaction time is generally from 0.5 to 20 hours.

The thus-obtained compound (XV) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like. It is also possible to subject a reaction mixture containing compound (XV) to the next reaction without isolating compound (XV).

The compound (XIV) is produced by subjecting the compound (XV) to a ring closure reaction.

The ring closure reaction is generally carried out in the presence of a base in a solvent that does not adversely influence the reaction.

Examples of the base include amines such as triethylamine, pyridine, N-methylmorpholine, N,N-dimethylaniline, 4-dimethylaminopyridine, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-nonene (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (DBU) and the like; alkali metal salts such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate and the like; and the like.

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone and the like; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether, dimethoxyethane and the like; esters such as methyl acetate, ethyl acetate and the like; nitriles such as acetonitrile, propionitrile and the like; water and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The amount of the base to be used is generally 0.01

to 10 molar equivalents, preferably 0.1 to 3 molar equivalents per compound (XV).

The reaction temperature is generally from -30°C to 120°C, preferably -10°C to 100°C.

The reaction time is generally from 0.5 to 40 hours.

The thus-obtained compound (XIV) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like. It is also possible to subject a reaction mixture containing compound (XIV) to the next reaction without isolating compound (XIV).

The compound (I-af) is produced by reducing compound (XIV).

The reduction is performed according to a conventional method in the presence of a reducing agent in a solvent that does not adversely influence the reaction.

Examples of the reducing agent include metal hydrogen compounds such as bis(2-methoxyethoxy)aluminum sodium hydride, diisobutyl aluminum hydride and the like; metal hydrogen complex compounds such as sodium borohydride, sodium cyanide borohydride, aluminum lithium hydride, aluminum sodium hydride and the like; and the like.

The amount of the reducing agent to be used is generally 0.1 to 20 molar equivalents per compound (XIV).

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include alcohols such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, butanol, isobutanol, tert-butanol and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; aliphatic hydrocarbons such as hexane, heptane and the like; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tert-butylmethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane,

dimethoxyethane and the like; esters such as methyl acetate, ethyl acetate, n-butyl acetate, tert-butyl acetate and the like; amides such as dimethylformamide, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

The reaction temperature is generally from -70°C to 150°C, preferably -20°C to 100°C.

The reaction time is generally from 0.1 to 100 hours, preferably from 0.1 to 40 hours.

The reduction reaction can be also conducted in the presence of a metal catalyst such as palladium-carbon, palladium black, palladium chloride, platinum oxide, platinum black, platinum-palladium, Raney-nickel, Raney-cobalt and the like, and a hydrogen source in a solvent that does not adversely influence the reaction.

The amount of the metal catalyst to be used is generally 0.001 to 1000 molar equivalents, preferably 0.01 to 100 molar equivalents, per compound (XIV).

Examples of the hydrogen source include hydrogen gas, formic acid, formic acid amine salt, phosphinate, hydrazine and the like.

The solvent that does not adversely influence the reaction is that employed for reduction using the aforementioned reducing agent.

The reaction temperature and reaction time are the same as those for reduction using the aforementioned reducing agent.

This reaction may be carried out in the presence of ammonia (e.g., aqueous ammonia, ammonia-ethanol and the like) as necessary. By reacting in the presence of ammonia, side reaction is suppressed and compound (I-af) can be produced in a high yield.

The thus-obtained compound (I-af) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under

reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like. It is also possible to subject a reaction mixture containing compound (I-af) to the next reaction without isolating compound (I-af).

The compound (I-ad) is produced by reacting compound (I-af) and a metal cyanide.

Examples of the metal cyanide include potassium cyanide, sodium cyanide, zinc cyanide and the like.

The reaction is generally carried out in a solvent that does not adversely influence the reaction.

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone and the like; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether, dimethoxyethane and the like; esters such as methyl acetate, ethyl acetate and the like; nitriles such as acetonitrile, propionitrile and the like; water and the like. Two or more of these solvents may be used upon mixing at a suitable ratio.

In this reaction, a catalyst may be used where necessary. Examples of the catalyst include transition metal compounds, such as rhodium, palladium-carbon, tetrakis(triphenylphosphine)palladium , tetrakis(tri-(2-toryl)phosphine)palladium, tetrakis(tri-(2-furyl)phosphine)palladium, bis(acetylacetone)nickel, dichlorobis(triphenylphosphine)nickel, bis(1,5-cyclooctadiene)nickel, bis(1,10-phenanthroline)nickel, Raney-nickel, Raney-cobalt and the like.

The amount of the metal cyanide to be used is generally 1 to 100 molar equivalents, preferably 1 to 10 molar equivalents, per compound (I-af).

The amount of the catalyst to be used is generally 0.00001 to 10 molar equivalents, preferably 0.001 to 1 molar equivalent, per compound (I-af).

The reaction temperature is generally from -10°C to 250°C, preferably 0°C to 150°C.

The reaction time is generally from 0.1 to 100 hours, preferably 0.1 to 40 hours.

The thus-obtained compound (I-ad) can be isolated and purified by a known separation and purification means, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

The compound (XVI) used as a starting material compound in Method I can be produced according to a method known *per se*.

In each of the aforementioned reactions, when the starting material compound has amino, carboxy, hydroxy or carbonyl as a substituent, a protecting group generally known in peptide chemistry and the like may be introduced into these groups. By removing the protecting group as necessary after the reaction, the objective compound can be obtained.

The amino-protecting group includes, for example, formyl, C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl, propionyl and the like), C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl and the like), benzoyl, C_{7-13} aralkyl-carbonyl (e.g., benzylcarbonyl and the like), C_{7-13} aralkyloxy-carbonyl (e.g., benzyloxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl and the like), trityl, phthaloyl, N,N-dimethylaminomethylene, silyl (e.g., trimethylsilyl, triethylsilyl, dimethylphenylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butyldiethylsilyl and the like), C_{2-6} alkenyl(e.g., 1-allyl and the like) and the like. These groups are optionally substituted by 1 to 3 halogen atom(s) (e.g.,

fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like), C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy and the like) or nitro and the like.

The carboxy-protecting group is, for example, C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl and the like), C_{7-13} aralkyl (e.g., benzyl and the like), phenyl, trityl, silyl (e.g., trimethylsilyl, triethylsilyl, dimethylphenylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butyldiethylsilyl and the like), C_{2-6} alkenyl (e.g., 1-allyl and the like) and the like. These groups are optionally substituted by 1 to 3 halogen atom(s) (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like), C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy and the like) or nitro and the like.

The hydroxy-protecting group is, for example, C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl and the like), phenyl, trityl, C_{7-13} aralkyl (e.g., benzyl and the like), formyl, C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl, propionyl and the like), benzoyl, C_{7-13} aralkyl-carbonyl (e.g., benzylcarbonyl and the like), 2-tetrahydropyranyl, 2-tetrahydrofuranyl, silyl (e.g., trimethylsilyl, triethylsilyl, dimethylphenylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butyldiethylsilyl and the like), C_{2-6} alkenyl (e.g., 1-allyl and the like) and the like. These groups are optionally substituted by 1 to 3 halogen atom(s) (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine and the like), C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl and the like), C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy and the like) or nitro and the like.

The carbonyl-protecting group is, for example, cyclic acetal (e.g., 1,3-dioxane and the like), non-cyclic acetal (e.g., di-C_{1-6} alkyl acetal and the like) and the like.

Introduction and removal of these protecting groups can follow a method known *per se*, for example, a method described in Protective Groups in Organic Synthesis,

John Wiley and Sons (1980) and the like. For example, employed is a method using acid, base, UV light, hydrazine, phenyl hydrazine, sodium N-methyldithiocarbamate, tetrabutylammonium fluoride, palladium acetate, trialkylsilyl halide (e.g., trimethylsilyl iodide, trimethylsilyl bromide and the like) and the like, reduction and the like.

When the starting material compound can form a salt in each of the aforementioned reactions, the compound in the form of a salt may be used. The salt is, for example, the salt of compound (I) exemplified above.

When compound (I) contains an optical isomer, a stereoisomer, a positional isomer or a rotational isomer, these are also encompassed in compound (I), and can be obtained as a single product according to a synthetic method and separation method known *per se*. For example, when compound (I) contains an optical isomer, an optical isomer resolved from this compound is also encompassed in compound (I).

The optical isomer can be produced by a method known *per se*. To be specific, an optically active synthetic intermediate is used, or the final racemate product is subjected to optical resolution according to a conventional method to give an optical isomer.

The method of optical resolution may be a method known *per se*, such as a fractional recrystallization method, a chiral column method, a diastereomer method and the like.

1) Fractional recrystallization method

A salt of a racemate with an optically active compound (e.g., (+)-mandelic acid, (-)-mandelic acid, (+)-tartaric acid, (-)-tartaric acid, (+)-1-phenethylamine, (-)-1-phenethylamine, cinchonine, (-)-cinchonidine, brucine and the like) is formed, which is separated by a fractional recrystallization method, and a free optical isomer is obtained by a neutralization

step where desired.

2) Chiral column method

A racemate or a salt thereof is applied to a column for separation of an optical isomer (chiral column) to allow separation. In the case of a liquid chromatography, for example, a mixture of an optical isomer is applied to a chiral column such as ENANTIO-OVM (manufactured by Tosoh Corporation) or CHIRAL series (manufactured by Daicel Chemical Industries, Ltd.) and the like, and developed with water, various buffers (e.g., phosphate buffer) and organic solvents (e.g., ethanol, methanol, isopropanol, acetonitrile, trifluoroacetic acid, diethylamine and the like) solely or in admixture to separate the optical isomer. In the case of a gas chromatography, for example, a chiral column such as CP-Chirasil-DeX CB (manufactured by GL Sciences Inc.) and the like is used to allow separation.

3) Diastereomer method

A racemate mixture is prepared into a diastereomer mixture by chemical reaction with an optically active reagent, which is prepared into a homogeneous substance by a typical separation means (e.g., fractional recrystallization, chromatography method and the like) and the like, and subjected to a chemical treatment such as hydrolysis and the like to separate the optically active reagent moiety, whereby an optical isomer is obtained. For example, when compound (I) contains hydroxy or primary or secondary amino in a molecule, the compound and an optically active organic acid (e.g., MTPA [α-methoxy-α-(trifluoromethyl)phenylacetic acid], (-)-menthoxyacetic acid and the like) and the like are subjected to condensation to give an ester form or amide form diastereomer. When compound (I) has a carboxylic acid group, this compound and an optically active amine or an alcohol reagent are subjected to condensation to give an ester form or amide form diastereomer. The

separated diastereomer is converted to an optical isomer of the original compound by acid hydrolysis or base hydrolysis.

The compound (I) and a salt thereof may be in the form of a crystal.

The crystal of compound (I) or a salt thereof (hereinafter sometimes to be referred to as crystal of the present invention) can be produced by crystallization of compound (I) or a salt thereof by a crystallization method known *per se*.

Examples of the crystallization method include crystallization from a solution, crystallization from vapor, crystallization from a molten form and the like.

The "crystallization method from a solution" is typically a method including shifting a non-saturation state to hyper-saturation state by varying factors involved in solubility of compounds (solvent composition, pH, temperature, ionic strength, oxidation-reduction state and the like) or the amount of solvent. To be specific, for example, concentration method, annealing method, reaction method (diffusion method, electrolysis method), hydrothermal growth method, fusing agent method and the like can be mentioned. Examples of the solvent to be used include aromatic hydrocarbons (e.g., benzene, toluene, xylene and the like), halogenated hydrocarbons (e.g., dichloromethane, chloroform and the like), saturated hydrocarbons (e.g., hexane, heptane, cyclohexane and the like), ethers (e.g., diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane and the like), nitriles (e.g., acetonitrile and the like), ketones (e.g., acetone and the like), sulfoxides (e.g., dimethyl sulfoxide and the like), acid amides (e.g., N,N-dimethylformamide and the like), esters (e.g., ethyl acetate and the like), alcohols (e.g., methanol, ethanol, isopropyl alcohol and the like), water and the like. These solvents are used alone or in combination of two

or more at a suitable ratio (e.g., 1:1 to 1:100 (volume ratio)).

The "crystallization method from vapor" is, for example, vaporization method (sealed tube method, gas stream method), gas phase reaction method, chemical transportation method and the like.

The "crystallization method from a molten form" is, for example, normal freezing method (Czockralski method, temperature gradient method, Bridgman method), zone melting method (zone leveling method, floating zone method), special growth method (VLS method, liquid phase epitaxy method) and the like.

Preferable examples of the crystallization method include a method including dissolving compound (I) or a salt thereof in a suitable solvent (e.g., alcohols such as methanol, ethanol etc., and the like) at a temperature of 20-120°C and cooling the resulting solution to a temperature not higher than the temperature of dissolution (e.g., 0-50°C, preferably 0-20°C) and the like.

The thus-obtained crystals of the present invention can be isolated by, for example, filtration and the like.

In the present specification, the melting point refers to that measured using, for example, micromelting point measuring apparatus (Yanako, MP-500D) or DSC (differential scanning calorimetry) device (SEIKO, EXSTAR6000) and the like.

In the present specification, moreover, a peak by powder X-ray diffraction refers to that measured using, for example, RINT2100 (Rigaku Industrial Corporation) and the like using Cu-Kα1 ray (tube voltage:40 KV; tube current: 50 mA) as a ray source.

In general, melting points and peaks by powder X-ray diffraction vary depending on measurement apparatuses, measurement conditions and the like. The crystal in the present specification may show a

different melting point or a peak by powder X-ray diffraction described in the present specification, as long as it is within general error range.

The crystal of the present invention is superior in physicochemical properties (e.g., melting point, solubility, stability and the like) and biological properties (e.g., pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism, excretion), efficacy expression and the like), and is extremely useful as a pharmaceutical agent.

The present invention is explained in more detail by the following Examples, Reference Examples, Experimental Examples and Formulation Examples. These do not limit the present invention and the present invention can be modified within the range that does not deviate from the scope of the invention.

The abbreviations in Examples and Reference Examples mean the following.

s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, dd: double doublet, dt: double triplet, m: multiplet, bs: broad singlet, tt: triple triplet, J: coupling constant, room temperature: 0-30°C

Examples

Example 1

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-ethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A solution of 4-fluorophthalic anhydride (8.31 g, 50 mmol) and ethyl 2-(neopentylamino)acetate (10.40 g, 60 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in N,N-dimethylformamide (50 ml), and potassium carbonate (6.91 g, 50 mmol) and ethyl iodide (4.8 ml, 60 mmol) were

added. The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethanol (50 ml) and 20% sodium ethoxide ethanol solution (34.04 g, 100 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid (150 ml) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography and the component eluted earlier was concentrated to give ethyl 7-fluoro-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (5.12 g, 31.9%) as crystals.

Melting point 92-93°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{20}NO_4F$

Calculated: C, 63.54; H, 6.27; N, 4.36.

Found: C, 63.56; H, 6.19; N, 4.16.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.85 (9H, s), 1.47 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.48 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.54 (2H, bs), 7.42-7.52 (1H, m), 8.10 (1H, dd, J=2.7, 9.2 Hz), 8.17 (1H, dd, J=5.5, 9.2 Hz), 10.19 (1H, s).

The component eluted later was concentrated to give ethyl 6-fluoro-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (3.85 g, 24.0%) as crystals.

Melting point 115-115.5°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{20}NO_4F$

Calculated: C, 63.54; H, 6.27; N, 4.36.

Found: C, 63.54; H, 6.19; N, 4.11.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.85 (9H, s), 1.47 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.49 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.54 (2H, bs), 7.32-7.42 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J=2.9, 9.2 Hz), 8.47 (1H, dd, J=5.5, 9.2 Hz), 10.70 (1H, s).

(2) To a solution of ethyl 6-fluoro-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (3.21 g, 10 mmol), 1-butanol (1.4 ml, 15 mmol) and tributylphosphine (5.0 ml, 20 mmol) in tetrahydrofuran (30 ml) was added 1,1'-azodicarbonylpiperidine (5.05 g, 20 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 4-butoxy-6-fluoro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (3.55 g, 94.2%) as an oil.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.48-1.59 (2H, m), 1.73-1.89 (2H, m), 3.94 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.07 (2H, bs), 4.44 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.21-7.31 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J=2.5, 9.1 Hz), 8.45 (1H, dd, J=5.6, 8.8 Hz).

(3) To a solution of ethyl 4-butoxy-6-fluoro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (3.40 g, 9 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) and ethanol (20 ml) was added sodium hydroxide (1.08 g, 27 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 12 h. The reaction mixture was poured into water and acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml) and oxalyl chloride (0.9 ml, 10.8 mmol) and N,N-dimethylformamide (2 drops) were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml). The obtained solution was added dropwise to a suspension of sodium tetrahydroborate (1.13 g, 30 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (20 ml) at 0°C. The obtained mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured

into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography and the component eluted earlier was concentrated to give 4-butoxy-6-fluoro-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (1.72 g, 57.1%) as crystals.

Melting point 143-143.5°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{26}NO_3F$

Calculated: C, 68.04; H, 7.81; N, 4.18.

Found: C, 67.85; H, 7.72; N, 4.20.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.96 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.50-1.68 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 2.46 (1H, bs), 3.88 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.17 (2H, bs), 4.87 (2H, bs), 7.08-7.18 (1H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 8.28-8.37 (1H, m).

The component eluted later was concentrated to give 4-butoxy-6-ethoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (0.51 g, 15.7%) as crystals.

Melting point 92.5-93.0°C.

Elemental analysis for $C_{21}H_{31}NO_4$

Calculated: C, 69.78; H, 8.64; N, 3.87.

Found: C, 69.84; H, 8.65; N, 3.68.

1H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (9H, s), 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.48 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.54-1.66 (2H, m), 1.79-1.89 (2H, m), 2.77 (1H, bs), 3.89 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.13 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.18 (2H, bs), 4.85 (2H, bs), 6.93-6.98 (2H, m), 8.17-8.22 (1H, m).

(4) To a solution of 4-butoxy-6-ethoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (0.43 g, 1.2 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) and toluene (10 ml) was added thionyl chloride (0.18 ml, 2.4 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried

over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 4-butoxy-6-ethoxy-3-chloromethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (0.41 g, 91.1%) as an oil.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.48 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.55-1.70 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.10 (2H, bs), 4.15 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.87 (2H, bs), 7.05-7.30 (2H, m), 8.34 (1H, d, J=9.4 Hz).

(5) A solution of 4-butoxy-6-ethoxy-3-chloromethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (0.38 g, 1 mmol) and potassium phthalimide (0.28 g, 1.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 2-{(4-butoxy-6-ethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (0.48 g, 98.0%) as an amorphous.

Elemental analysis for $C_{29}H_{34}N_2O_5$

Calculated: C, 71.00; H, 6.99; N, 5.71.

Found: C, 71.41; H, 7.15; N, 5.64.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.48 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.50-1.61 (2H, m), 1.81-1.94 (2H, m), 3.99 (2H, bs), 4.02 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.15 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.07 (2H, s), 7.02-7.10 (2H, m), 7.69-7.80 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=8.8 Hz).

(6) To a solution of 2-{(4-butoxy-6-ethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (0.43 g, 1.2 mmol) in ethanol (20 ml) was added hydrazine monohydrate (0.13 ml, 2.7 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous

sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml) and di-t-butyl dicarbonate (0.31 g, 1.4 mmol) was added thereto. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl (4-butoxy-6-ethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl carbamate (0.36 g, 87.8%) as crystals.

Melting point 138-139°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{40}N_2O_5$

Calculated: C, 67.80; H, 8.75; N, 6.08.

Found: C, 67.76; H, 8.91; N, 5.87.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (9H, s), 1.03 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.45 (9H, s), 1.49 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.52-1.64 (2H, m), 1.79-1.91 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.10 (2H, bs), 4.15 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.55 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.67 (1H, bs), 7.02-7.08 (2H, m), 8.29-8.34 (1H, m).

(7) To a solution of tert-butyl (4-butoxy-6-ethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.28 g, 0.6 mmol) in ethyl acetate (5 ml) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml), and the obtained solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol-diisopropyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-6-ethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.23 g, 95.8%) as crystals.

Melting point 195.5-201°C.

Elemental analysis for $C_{21}H_{33}N_2O_3Cl$ $1/4H_2O$
Calculated: C, 62.83; H, 8.41; N, 6.98.
Found: C, 62.79; H, 8.52; N, 6.72.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.90 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.41 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.51-1.63 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.09 (2H, bs), 4.20 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.22 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.56 (3H, bs).

Example 2

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-fluoro-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) To a solution of ethyl 7-fluoro-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (5.12 g, 31.9%) (from Example 1(1), 3.21 g, 10 mmol), 1-butanol (1.4 ml, 15 mmol) and tributylphosphine (5.0 ml, 20 mmol) in tetrahydrofuran (30 ml) was added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (5.05 g, 20 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 4-butoxy-7-fluoro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (3.55 g, 94.2%) as an oil.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.51-1.63 (2H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.11 (2H, bs), 4.43 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.09 (1H, dd, J=2.8, 9.4 Hz).

(2) To a solution of 4-butoxy-7-fluoro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (3.40 g, 9 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) and ethanol (20 ml) was added sodium hydroxide (1.08 g, 27 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 3 h. The reaction mixture was poured into water, and, after making the mixture acidic with 1N hydrochloric acid,

extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran-diisopropyl ether to give 4-butoxy-7-fluoro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (3.04 g, 96.8%) as crystals.

Melting point 184-185°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{24}NO_4F$

Calculated: C, 65.31; H, 6.92; N, 4.01.

Found: C, 65.49; H, 7.11; N, 3.77.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.45-1.64 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 4.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.30 (2H, bs), 5.67 (1H, bs), 7.42-7.52 (1H, m), 7.80 (1H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.09 (1H, dd, J=2.6, 9.2 Hz).

(3) 4-Butoxy-7-fluoro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (2.97 g, 8.5 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (30 ml) and oxalyl chloride (0.9 ml, 10.2 mmol) and N,N-dimethylformamide (2 drops) were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml). The obtained solution was added dropwise to sodium tetrahydroborate (1.13 g, 30 mmol) in dimethoxyethane (20 ml) at 0°C. The obtained mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran-diisopropyl ether to give 4-butoxy-7-fluoro-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (2.52 g, 88.4%) as crystals.

Melting point 149-150°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{26}NO_3F$
Calculated: C, 68.04; H, 7.81; N, 4.18.
Found: C, 67.80; H, 8.00; N, 4.19.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.50-1.69 (2H, m), 1.71-1.94 (2H, m), 2.93 (1H, bs), 3.91 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.21 (2H, bs), 4.87 (2H, bs), 7.27-7.36 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J=5.0, 8.8 Hz), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz).

(4) To a solution of 4-butoxy-7-fluoro-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (2.35 g, 7 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) and toluene (10 ml) was added thionyl chloride (1.0 ml, 14 mmol) and the obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 4-butoxy-7-fluoro-3-chloromethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (2.04 g, 82.6%) as an oil.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.51-1.69 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 3.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.20 (2H, bs), 4.88 (2H, bs), 7.38-7.48 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J=5.0, 8.8 Hz), 8.09 (1H, dd, J=2.6, 9.0 Hz).

(5) A solution of 4-butoxy-7-fluoro-3-chloromethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (1.95 g, 5.5 mmol) and potassium phthalimide (1.54 g, 8.3 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 ml) was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate-diisopropyl ether to give 2-{(4-butoxy-7-fluoro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-

dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (2.46 g, 96.5%) as crystals.
Melting point 155-156°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{29}N_2O_4F$
Calculated: C, 69.81; H, 6.29; N, 6.03.
Found: C, 69.84; H, 6.17; N, 5.88.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.01 (9H, s), 1.45-1.62 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.13 (2H, bs), 5.07 (2H, bs), 7.36-7.45 (1H, m), 7.69-7.83 (5H, m), 8.05 (1H, dd, J=2.6, 9.4 Hz).
(6) To a suspension of 2-{(4-butoxy-7-fluoro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (2.32 g, 5 mmol) in ethanol (20 ml) was added hydrazine monohydrate (0.73 ml, 15 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml) and di-t-butyl dicarbonate (1.64 g, 7.5 mmol) was added thereto. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl (4-butoxy-7-fluoro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (1.93 g, 88.9%) as crystals.
Melting point 149-150°C.
Elemental analysis for $C_{24}H_{33}N_2O_4F$
Calculated: C, 66.34; H, 8.12; N, 6.45.
Found: C, 66.33; H, 8.14; N, 6.33.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz),

1.45 (9H, s), 1.52-1.67 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 3.86 (2H, t; J=6.4 Hz), 4.13 (2H, bs), 4.57 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.68 (1H, bs), 7.36-7.45 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J=5.1, 8.7 Hz), 8.05 (1H, dd, J=2.7, 9.3 Hz).

(7) To a solution of tert-butyl (4-butoxy-7-fluoro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (1.74 g, 4 mmol) in ethyl acetate (5 ml) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml), and the obtained solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the precipitated crystals were recrystallized from methanol - diisopropyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-7-fluoro-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (1.42 g, 95.9%) as crystals.
Melting point 198-199°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{28}N_2O_2ClF$ 1/2H_2O
Calculated: C, 60.07; H, 7.69; N, 7.37.
Found: C, 60.33; H, 7.57; N, 7.42.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45-1.64 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 3.94 (2H, t; J=6.4 Hz), 4.12 (2H, bs); 4.25 (2H, bs), 7.70-7.80 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=5.4, 9.0 Hz), 7.95 (1H, dd, J=2.5, 9.5 Hz), 8.60 (3H, bs).

Example 3

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-fluoro-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) To a solution of 4-butoxy-6-fluoro-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (from Example 1(3), 1.68 g, 5 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) and toluene (10 ml) was added thionyl chloride (0.73 ml, 10 mmol), and the resulting mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated

under reduced pressure to give 4-butoxy-6-fluoro-3-chloromethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (1.62 g, 92.0%) as an oil.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.51-1.69 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 3.94 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.17 (2H, bs), 4.87 (2H, bs), 7.12-7.30 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J=2.6, 9.6 Hz), 8.09 (1H, dd, J=5.8, 9.0 Hz).

(2) A solution of 4-butoxy-6-fluoro-3-chloromethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (1.59 g, 4.5 mmol) and potassium phthalimide (1.26 g, 6.8 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 ml) was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 2-{(4-butoxy-6-fluoro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (1.81 g, 86.6%) as crystals.

Melting point 162-164°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{29}N_2O_4F$

Calculated: C, 69.81; H, 6.29; N, 6.03.

Found: C, 69.47; H, 6.10; N, 6.02.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.48-1.62 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 4.01 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.04 (2H, bs), 5.07 (2H, bs), 7.13-7.23 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J=2.4, 9.8 Hz), 7.70-7.86 (4H, m), 8.42 (1H, dd, J=5.6, 8.8 Hz).

(3) To a suspension of 2-{(4-butoxy-6-fluoro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (1.71 g, 3.7 mmol) in ethanol (20 ml) was added hydrazine monohydrate (0.54 ml, 11.1 mmol). The resulting mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated

aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml) and di-t-butyl dicarbonate (1.22 g, 5.6 mmol) was added thereto. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting crystals were recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give tert-butyl (4-butoxy-6-fluoro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (1.35 g, 83.9%) as crystals.

Melting point 168-169°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{33}N_2O_4F$

Calculated: C, 66.34; H, 8.12; N, 6.45.

Found: C, 66.18; H, 8.26; N, 6.34.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.45 (9H, s), 1.52-1.67 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 3.85 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.11 (2H, bs), 4.56 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.68 (1H, bs), 7.14-7.24 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=2.6, 10.0 Hz), 8.42 (1H, dd, J=5.4, 8.8 Hz).

(4) To a solution of tert-butyl (4-butoxy-6-fluoro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (1.22 g, 2.8 mmol) in ethyl acetate (5 ml) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml), and the obtained solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol-diisopropyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-6-fluoro-2-neopentyl-1(2H)-isoquinoline hydrochloride (1.01 g, 98.1%) as crystals.

Melting point 195.5-201°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{28}N_2O_2ClF$ $1/4H_2O$
Calculated: C, 62.83; H, 8.41; N, 6.98.
Found: C, 62.79; H, 8.52; N, 6.72.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.90 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.41 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.51-1.63 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.09 (2H, bs), 4.20 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.22 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.56 (3H, bs).

Example 4

3-(Aminomethyl)-6-chloro-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) To a solution of 4-chlorophthalic anhydride (9.13 g, 50 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) was added 28% sodium methoxide-methanol solution (11.6 ml, 60 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was poured into water, and, after making the mixture acidic with 1N hydrochloric acid, extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (100 ml) and oxalyl chloride (5.2 ml, 60 mmol) and N,N-dimethylformamide (3 drops) were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in N,N-dimethylacetamide (100 ml). To the obtained solution was added ethyl sarcosinate hydrochloride (9.22 g, 60 mmol). The obtained mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethanol (100 ml) and 20% sodium ethoxide ethanol solution (27.2 g, 80 mmol) was added. The

mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid (100 ml) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography and the component eluted earlier was concentrated to give ethyl 7-chloro-4-hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (2.24 g, 20.9%) as crystals.

Melting point 109-110°C.

Elemental analysis for $C_{13}H_{12}NO_4Cl$

Calculated: C, 55.43; H, 4.29; N, 4.97.

Found: C, 55.54; H, 4.22; N, 5.12.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.46 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.68 (3H, s), 4.50 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.09 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.43 (1H, d, J=2.0 Hz), 11.25 (1H, s).

The component eluted later was concentrated to give ethyl 6-chloro-4-hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (2.82 g, 26.4%) as crystals.

Melting point 110-111°C.

Elemental analysis for $C_{13}H_{12}NO_4Cl$

Calculated: C, 55.43; H, 4.29; N, 4.97.

Found: C, 55.49; H, 4.30; N, 5.11.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.46 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.68 (3H, s), 4.50 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.9, 8.7 Hz), 8.17 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.7 Hz), 11.16 (1H, s).

(2) A suspension of ethyl 6-chloro-4-hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (1.41 g, 5 mmol), methyl iodide (0.47 ml, 7.5 mmol) and potassium carbonate (1.04 g, 7.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column

chromatography to give ethyl 6-chloro-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (1.11 g, 75.5%) as crystals.
Melting point 122-123°C.
Elemental analysis for $C_{14}H_{14}NO_4Cl$
Calculated: C, 56.86; H, 4.77; N, 4.74.
Found: C, 56.85; H, 4.76; N, 4.57.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.45 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.52 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.49 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.51 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.8 Hz).
(3) To a solution of ethyl 6-chloro-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (1.03 g, 3.5 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) and ethanol (10 ml) was added 1N sodium hydroxide (5 ml). The obtained mixture was refluxed under stirring at 50°C for 3 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diethyl ether to give 6-chloro-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (0.72 g, 77.4%) as crystals.
Melting point 216-217°C.
Elemental analysis for $C_{12}H_{10}NO_4Cl$
Calculated: C, 53.85; H, 3.77; N, 5.23.
Found: C, 53.78; H, 3.74; N, 5.03.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.58 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.78 (1H, bs), 7.49 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.6 Hz).
(4) 6-Chloro-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (0.67 g, 2.5 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (10 ml) and oxalyl chloride (0.26 ml, 3 mmol) and N,N-dimethylformamide (2 drops) were added thereto. The mixture was stirred at room

temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (10 ml). The obtained solution was added dropwise to a suspension of sodium tetrahydroborate (0.33 g, 8.8 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (20 ml) at 0°C. The obtained mixture was stirred at 0°C for 1 h, and the reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate-diisopropyl ether to give 6-chloro-3-hydroxymethyl-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (0.42 g, 66.7%) as crystals.

Melting point 195-196°C.

Elemental analysis for $C_{12}H_{12}NO_3Cl$

Calculated: C, 56.81; H, 4.77; N, 5.52.

Found: C, 56.69; H, 4.88; N, 5.44.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:2.70 (1H, bs), 3.71 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.82 (2H, s), 7.40 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.61 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.6 Hz).

(5) To a solution of 6-chloro-3-hydroxymethyl-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (0.76 g, 3 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) was added thionyl chloride (0.26 ml, 3.6 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 6-chloro-3-chloromethyl-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (0.73 g, 90.1%) as crystals.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.73 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.80 (2H, s), 7.49 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.6 Hz).

(6) A solution of 6-chloro-3-chloromethyl-4-methoxy-2-

methyl-1(2H)-isoquinolinone (0.81 g, 3 mmol) and potassium phthalimide (0.83 g, 4.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 ml) was stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 2-{(6-chloro-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (0.59 g, 51.8%) as crystals.
Melting point 248-249°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{15}N_2O_4Cl$
Calculated: C, 62.75; H, 3.95; N, 7.32.
Found: C, 62.73; H, 3.94; N, 7.32.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.61 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.07 (2H, s), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.73-7.88 (5H, m), 8.36 (1H, d, J=8.6 Hz).

(7) To a solution of 2-{(6-chloro-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (0.38 g, 1 mmol) in ethanol (10 ml) and tetrahydrofuran (10 ml) was added hydrazine monohydrate (0.14 ml, 3 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. To the residue was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (2 ml), and the precipitated crystals were recrystallized from methanol-diethyl ether to give 3-(aminomethyl)-6-chloro-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.08 g, 28.6%) as crystals.
Melting point 236-237°C.
Elemental analysis for $C_{12}H_{14}N_2O_2Cl_2$

Calculated: C, 49.84; H, 4.88; N, 9.69.
Found: C, 49.67; H, 4.71; N, 9.48.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.61 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.66 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.81 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.75 (3H, bs).

Example 5

3-(Aminomethyl)-7-chloro-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 7-chloro-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (2))
Melting point 114-115°C.
Elemental analysis for $C_{14}H_{14}NO_4Cl$
Calculated: C, 56.86; H, 4.77; N, 4.74.
Found: C, 56.77; H, 4.74; N, 4.64.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.45 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.53 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.49 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.67 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=2.0 Hz).

(2) 7-Chloro-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 163-164°C.
Elemental analysis for $C_{12}H_{10}NO_4Cl$
Calculated: C, 53.85; H, 3.77; N, 5.23.
Found: C, 53.78; H, 3.74; N, 5.03.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.60 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.66 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.40 (1H, d, J=2.2 Hz).

(3) 7-Chloro-3-hydroxymethyl-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 151-152°C.
Elemental analysis for $C_{12}H_{12}NO_3Cl$ 1/4H_2O
Calculated: C, 55.83; H, 4.88; N, 5.43.
Found: C, 55.88; H, 4.84; N, 5.55.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:2.57 (1H, bs), 3.73 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.83 (2H, s), 7.59 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.33 (1H, d, J=2.0 Hz).

(4) 7-Chloro-3-chloromethyl-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.74 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.81 (2H, s), 7.66 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.33 (1H, d, J=2.2 Hz).

(5) 2-{(7-Chloro-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Melting point 262-263°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{15}N_2O_4Cl$

Calculated: C, 62.75; H, 3.95; N, 7.32.

Found: C, 62.41; H, 3.91; N, 7.20.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.56 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.02 (2H, s), 7.81-7.86 (6H, m), 8.18 (1H, s).

(6) 3-(Aminomethyl)-7-chloro-4-methoxy-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (7))

Melting point 225-226°C.

Elemental analysis for $C_{12}H_{14}N_2O_2Cl_2$

Calculated: C, 49.84; H, 4.88; N, 9.69.

Found: C, 49.82; H, 4.88; N, 10.12.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.62 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.23 (2H, d, J=4.4 Hz), 7.83-7.88 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=0.8 Hz), 8.72 (3H, bs).

Example 6

3-(Aminomethyl)-6-chloro-4-isopropoxy-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6-chloro-4-isopropoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (2))

Melting point 66-67°C.

Elemental analysis for $C_{16}H_{18}NO_4Cl$
Calculated: C, 59.35; H, 5.60; N, 4.33.
Found: C, 59.22; H, 5.56; N, 4.33.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.32 (6H, d, J=6.2 Hz), 1.45 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.52 (3H, s), 4.28-4.40 (1H, m), 4.47 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.50 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.6 Hz).
(2) 6-Chloro-4-isopropoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 229-230°C.
Elemental analysis for $C_{14}H_{14}NO_4Cl$
Calculated: C, 56.86; H, 4.77; N, 4.74.
Found: C, 56.86; H, 4.79; N, 4.48.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.34 (6H, d, J=6.2 Hz), 3.60 (3H, s), 4.34-4.46 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 7.77 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.4 Hz).
(3) 6-Chloro-3-hydroxymethyl-4-isopropoxy-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 146-147°C.
Elemental analysis for $C_{14}H_{16}NO_3Cl$
Calculated: C, 59.68; H, 5.72; N, 4.97.
Found: C, 59.43; H, 5.70; N, 5.06.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.35 (6H, d, J=6.2 Hz), 2.34 (1H, bs), 3.74 (3H, s), 4.12-4.24 (1H, m), 4.83 (2H, d, J=4.8 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.61 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=8.6 Hz).
(4) 2-{(6-Chloro-4-isopropoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 175-176°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{19}N_2O_4Cl$ 1/2H_2O
Calculated: C, 62.93; H, 4.80; N, 6.67.
Found: C, 62.78; H, 4.65; N, 6.41.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.41 (6H, d, J=5.8 Hz), 3.60 (3H, s), 4.27-4.39 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.43 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.68-7.90 (5H, m), 8.34 (1H, d, J=8.6 Hz).

(5) 3-(Aminomethyl)-6-chloro-4-isopropoxy-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (7))

Melting point 218-220°C.

Elemental analysis for $C_{14}H_{18}N_2O_2Cl_2$ 1/2H_2O

Calculated: C, 52.27; H, 5.80; N, 8.71.

Found: C, 52.37; H, 5.84; N, 8.70.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:1.34 (6H, d, J=5.8 Hz), 3.61 (3H, s), 4.21-4.30 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 7.72 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.73 (3H, bs).

Example 7

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-chloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 4-butoxy-6-chloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.45 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.51-1.63 (2H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.97 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.48 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.50 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.71 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.6 Hz).

(2) 4-Butoxy-6-chloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 160-161°C.

Elemental analysis for $C_{15}H_{16}NO_4Cl$

Calculated: C, 58.16; H, 5.21; N, 4.52.

Found: C, 58.34; H, 5.42; N, 4.58.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.39-1.57 (2H, m), 1.67-1.80 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.95 (2H, t, J=6.4 Hz), 7.65 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.6 Hz).

(3) 4-Butoxy-6-chloro-3-hydroxymethyl-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 110-111°C.
Elemental analysis for $C_{15}H_{18}NO_3Cl$
Calculated: C, 60.91; H, 6.18; N, 4.74.
Found: C, 61.06; H, 6.09; N, 4.92.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.50-1.65 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 2.82 (1H, bs), 3.69 (3H, s), 3.82 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.79 (2H, d, J=5.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J=2.1, 8.5 Hz), 7.54 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.24 (1H, d, J=8.5 Hz).
(4) 4-Butoxy-6-chloro-3-chloromethyl-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.56-1.71 (2H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.99 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.80 (2H, s), 7.46 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.71 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.6 Hz).
(5) 2-{(4-Butoxy-6-chloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 200-201°C.
Elemental analysis for $C_{23}H_{21}N_2O_4Cl$
Calculated: C, 65.02; H, 4.98; N, 6.59.
Found: C, 64.85; H, 5.07; N, 6.60.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.93 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.40-1.51 (2H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 5.03 (2H, s), 7.59 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 7.67 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.87 (4H, s), 8.25 (1H, d, J=8.4 Hz).
(6) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-chloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (7))
Melting point 222-223°C.
Elemental analysis for $C_{15}H_{20}N_2O_2Cl_2$ 1/2H_2O

Calculated: C, 60.91; H, 6.13; N, 4.74.
Found: C, 61.06; H, 6.09; N, 4.92.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46-1.64 (2H, m), 1.77-1.99 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.23 (2H, bs), 7.65 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.72 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.74 (3H, bs).

Example 8

3-(Aminomethyl)-4-benzyloxy-6-chloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 4-benzyloxy-6-chloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (2))
Melting point 114-115°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{18}NO_4Cl$
Calculated: C, 64.61; H, 4.88; N, 3.77.
Found: C, 64.67; H, 5.04; N, 4.00.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.35 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.54 (3H, s), 3.97 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.03 (2H, s), 7.39-7.54 (6H, m), 7.72 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.39 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) 4-Benzyloxy-6-chloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3)).
Melting point 226-227°C.
Elemental analysis for $C_{18}H_{14}NO_4Cl$
Calculated: C, 62.89; H, 4.10; N, 4.07.
Found: C, 62.84; H, 4.16; N, 4.20.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.61 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.36 (1H, bs), 7.32-7.54 (6H, m), 7.72 (1H, d, J=1.8Hz), 8.37 (1H, d, J=8.4 Hz).

(3) 4-Benzyloxy-6-chloro-3-hydroxymethyl-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 207-208°C.
Elemental analysis for $C_{18}H_{16}NO_3Cl$
Calculated: C, 65.56; H, 4.89; N, 4.25.
Found: C, 65.48; H, 4.96; N, 4.39.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.22 (1H, t, J=5.8Hz), 3.64 (3H, s), 4.52 (2H, d, J=5.8Hz), 4.96 (2H, s), 7.35-7.48 (6H, m), 7.72 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.4 Hz).

(4) 4-Benzyloxy-6-chloro-3-chloromethyl-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.74 (3H, s), 4.76 (2H, s), 5.04 (2H, s), 7.43-7.52 (6H, m), 7.75 (1H, d, J=2.2Hz), 8.40 (1H, d, J=8.8 Hz).

(5) 2-(4-Benzyloxy-6-chloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Melting point 243-244°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{19}N_2O_4Cl$ H_2O

Calculated: C, 65.48; H, 4.44; N, 5.87.

Found: C, 65.27; H, 4.22; N, 5.99.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.48 (3H, s), 5.06 (4H, s), 7.38-7.64 (7H, m), 7.85 (4H, s), 8.25 (1H, d, J=8.6 Hz).

(6) 3-(Aminomethyl)-4-benzyloxy-6-chloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (7))

Melting point 221-223°C.

Elemental analysis for $C_{18}H_{18}N_2O_2Cl_2$ 1/2H_2O

Calculated: C, 52.95; H, 6.22; N, 8.23.

Found: C, 53.21; H, 6.25; N, 8.28.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.62 (3H, s), 4.25 (2H, s), 5.02 (2H, s), 7.42-7.52 (7H, m), 7.59-7.69 (4H, m), 8.29 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.72 (3H, bs).

Example 9

3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-methyl-4-(2-quinolinylmethoxy)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6-chloro-2-methyl-1-oxo-4-(2-quinolinylmethoxy)-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (2))

Melting point 164-165°C.
Elemental analysis for $C_{23}H_{19}N_2O_4Cl$
Calculated: C, 65.33; H, 4.53; N, 6.62.
Found: C, 65.29; H, 4.52; N, 6.33.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.31 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.56 (3H, s), 4.39 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.33 (2H, s), 7.52 (1H, dd, J=1.9, 8.6 Hz), 7.55-7.63 (1H, m), 7.72-7.82 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.93 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.41 (1H, d, J=8.4 Hz).
(2) 6-Chloro-2-methyl-1-oxo-4-(2-quinolinylmethoxy)-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 268-268°C.
^{1}H-NMR(*DMSO*-d_6) δ:3.51 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.43 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.59-7.67 (1H, m), 7.75-7.84 (2H, m), 7.87 (1H, d, J=8.6Hz), 8.00-8.06 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.46 (1H, d, J=8.8 Hz).
(3) 6-Chloro-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-(2-quinolinylmethoxy)-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 206-207°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{17}N_2O_3Cl$ $1/4H_2O$
Calculated: C, 65.46; H, 4.58; N, 7.27.
Found: C, 65.40; H, 4.47; N, 7.23.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.78 (3H, s), 4.80 (2H, s), 5.27 (2H, s), 7.42 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.57-7.93 (5H, m), 8.12 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.30 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8 Hz).
(4) 6-Chloro-3-chloromethyl-2-methyl-4-(2-quinolinylmethoxy)-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.76 (3H, s), 4.89 (2H, s), 5.33 (2H, s),

7.50 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 7.57-7.65 (1H, m), 7.74-7.92 (3H, m), 7.95 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.4Hz), 8.31 (1H, d, J=8.4Hz), 8.41 (1H, d, J=8.4 Hz).

(5) 2-{(6-Chloro-2-methyl-1-oxo-4-(2-quinolinylmethoxy)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Melting point 249-250°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.53 (3H, s), 5.16 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.59-7.67 (2H, m), 7.80-7.83 (6H, m), 8.00-8.08 (3H, m), 8.27 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.46 (1H, d, J=8.4 Hz).

(6) 3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-methyl-4-(2-quinolinylmethoxy)-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (7))

Melting point 236°C.

Elemental analysis for $C_{21}H_{20}N_3O_2Cl_3$ 1/4H_2O

Calculated: C, 55.16; H, 4.52; N, 9.19.

Found: C, 55.29; H, 4.54; N, 9.12.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.65 (3H, s), 4.41 (2H, d, J=4.8 Hz), 5.44 (2H, s), 7.67 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.17 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.96 (1H, t, J=7.3 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.15-8.20 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.75 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.87 (3H, bs).

Example 10

3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-methyl-4-(2-phenylethoxy)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6-chloro-2-methyl-1-oxo-4-(2-phenylethoxy)-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.38 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.09 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.49 (3H, s), 4.17 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.33 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.24-7.40 (6H, m), 7.44 (1H, dd, J=2.1, 8.5 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.5 Hz).

(2) 6-Chloro-2-methyl-1-oxo-4-(2-phenylethoxy)-1,2-

dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 168-169°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{16}NO_4Cl$

Calculated: C, 63.78; H, 4.51; N, 3.91.

Found: C, 63.73; H, 4.56; N, 3.86.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.06 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.43 (3H, s), 4.16 (2H, t, J=6.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.0 Hz), 7.28-7.36 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.6 Hz).

(3) 6-Chloro-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-(2-phenylethoxy)-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))

Melting point 170-171°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{18}NO_3Cl$

Calculated: C, 66.38; H, 5.28; N, 4.07.

Found: C, 66.18; H, 5.20; N, 3.93.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:2.08 (1H, bs), 3.14 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.67 (3H, s), 4.08 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.59 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.26-7.43 (7H, m), 8.27 (1H, d, J=8.4 Hz).

(4) 6-Chloro-3-chloromethyl-2-methyl-4-(2-phenylethoxy)-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.19 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.69 (3H, s), 4.20 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.58 (2H, s), 7.34-7.42 (6H, m), 7.46 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.0 Hz).

(5) 2-{(6-Chloro-2-methyl-1-oxo-4-(2-phenylethoxy)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Melting point 219-220°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{21}N_2O_4Cl$

Calculated: C, 68.57; H, 4.48; N, 5.92.

Found: C, 68.29; H, 4.54; N, 5.97.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.06 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.49 (3H, s), 4.14 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.96 (2H, s), 7.19-7.30 (6H, m), 7.52 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.89 (4H, s), 8.19 (1H, d, J=8.6 Hz).

(6) Tert-butyl (6-chloro-2-methyl-1-oxo-4-(2-phenylethoxy)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 163-164°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{27}N_2O_4Cl$

Calculated: C, 65.08; H, 6.14; N, 6.32.

Found: C, 65.16; H, 6.32; N, 6.15.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.47 (9H, s), 3.15 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.59 (3H, s), 4.04 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.34 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.60 (1H, bs), 7.27-7.41 (7H, m), 8.29 (1H, d, J=8.8 Hz).

(7) 3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-methyl-4-(2-phenylethoxy)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 200-201°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{20}N_2O_2Cl_2$ 3/4H_2O

Calculated: C, 58.10; H, 5.52; N, 7.13.

Found: C, 58.23; H, 5.77; N, 7.11.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.16 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.58 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.25 (2H, d, J=5.6 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.29-7.45 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.68 (3H, bs).

Example 11

3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-methyl-4-(1-naphthylmethoxy)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6-chloro-2-methyl-4-(1-naphthylmethoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

Melting point 158-159°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{20}NO_4Cl$
Calculated: C, 68.33; H, 4.78; N, 3.32.
Found: C, 68.25; H, 4.559; N, 3.21.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.53 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.50 (2H, s), 7.45-7.63 (5H, m), 7.68 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.87-7.95 (2H, m), 8.09-8.14 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=8.4 Hz).
(2) 6-Chloro-2-methyl-4-(1-naphthylmethoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 166-167°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{16}NO_4Cl$
Calculated: C, 67.10; H, 4.10; N, 3.56.
Found: C, 66.93; H, 3.95; N, 3.49.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.50 (3H, s), 5.49 (2H, s), 7.51-7.68 (6H, m), 7.96-8.04 (2H, m), 8.20-8.28 (2H, m).
(3) 6-Chloro-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-(1-naphthylmethoxy)-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 202-203°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{18}NO_3Cl$
Calculated: C, 69.57; H, 4.78; N, 3.69.
Found: C, 69.18; H, 5.11; N, 3.61.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.64 (3H, s), 4.63 (2H, d, J=5.0 Hz), 5.47 (2H, s), 5.59 (1H, t, J=5.0 Hz), 7.50-7.69 (6H, m), 7.96-8.04 (2H, m), 8.21-8.25 (2H, m).
(4) 6-Chloro-3-chloromethyl-2-methyl-4-(1-naphthylmethoxy)-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.72 (3H, s), 4.67 (2H, s), 5.52 (2H, s), 7.45-7.67 (6H, m), 7.71 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.89-7.97 (2H, m), 8.16 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.39 (1H, d, J=8.4 Hz).
(5) 2-{(6-Chloro-2-methyl-4-(1-naphthylmethoxy)-1-oxo-

1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 211-212°C.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.49 (3H, s), 5.09 (2H, s), 5.58 (2H, s), 7.45-7.68 (6H, m), 7.84 (4H, s), 7.91-8.01 (2H, m), 8.14-8.19 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=8.8 Hz).
(6) Tert-butyl (6-chloro-2-methyl-4-(1-naphthylmethoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 205-206°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{27}N_2O_4Cl$
Calculated: C, 67.71; H, 5.68; N, 5.85.
Found: C, 67.50; H, 5.90; N, 5.70.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.37 (9H, s), 3.14 (1H, bs), 3.45 (3H, s), 4.02 (2H, d, J=6.2 Hz), 5.44 (2H, s), 7.29 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.41-7.51 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.55-7.69 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.91-7.95 (2H, m), 8.24 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.39 (1H, d, J=8.8 Hz).
(7) 3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-methyl-4-(1-naphthylmethoxy)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 226-227°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{20}N_2O_2Cl_2$ 1/4H_2O
Calculated: C, 62.94; H, 4.92; N, 6.67.
Found: C, 63.01; H, 4.79; N, 6.59.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.65 (3H, s), 4.29 (2H, d, J=4.2 Hz), 5.55 (2H, s), 7.52-7.78 (6H, m), 7.98-8.06 (2H, m), 8.22-8.30 (2H, m), 8.81 (3H, bs).

Example 12

3-(Aminomethyl)-7-chloro-2-methyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
(1) To a solution of ethyl 7-chloro-4-hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized

according to the method similar to that in Example 5 (1)) (2.82 g, 10 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) was added sodium hydride (0.48 g, 12 mmol)(60% in oil) at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. To the obtained mixture was added N-phenyltrifluoromethane sulfonimide (4.29 g, 12 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 7-chloro-2-methyl-1-oxo-4-trifluoromethane-sulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (2.95 g, 71.4%) as an oil.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.45 (3H, d, J=7.2 Hz), 3.61 (3H, s), 4.49 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.75-7.76 (2H, m), 8.44-8.45 (1H, m).

(2) A mixture of ethyl 7-chloro-2-methyl-1-oxo-4-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (2.90 g, 7 mmol), phenylboronic acid (1.02 g, 8.4 mmol) and sodium carbonate (1.85 g, 17.5 mmol) in toluene (20 ml), ethanol (4 ml) and water (4 ml) was stirred under an argon atmosphere at room temperature for 30 min. To the obtained mixture was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.46 g, 4 mmol) and the mixture was refluxed under heating under an argon atmosphere for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 7-chloro-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (1.70 g, 71.1%) as crystals. Melting point 152-153°C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.92 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.62 (3H, s), 4.02 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.8 Hz), 7.28-7.33 (2H, m), 7.41-7.53 (4H, m), 8.48 (1H, d, J=2.2 Hz).

(3) 7-Chloro-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 261-262°C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.68 (3H, s), 7.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.32-7.51 (6H, m), 8.45 (1H, d, J=2.2 Hz).

(4) 7-Chloro-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))

Melting point 199-200°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{14}NO_2Cl$

Calculated: C, 68.12; H, 4.71; N, 4.67.

Found: C, 68.25; H, 4.71; N, 4.49.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:2.17 (1H, t, J=5.5 Hz), 3.82 (3H, s), 4.40 (2H, d, J=5.5 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.45-7.54 (3H, m), 8.39 (1H, d, J=2.2 Hz).

(5) 7-Chloro-3-chloromethyl-2-methyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.84 (3H, s), 4.40 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.31-7.35 (2H, m), 7.42-7.56 (4H, m), 8.47 (1H, d, J=2.2 Hz).

(6) 2-{(7-Chloro-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Melting point 241-242°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{17}N_2O_3Cl$

Calculated: C, 70.01; H, 4.00; N, 6.53.

Found: C, 69.69; H, 4.13; N, 6.56.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.61 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.26-7.31 (2H, m), 7.40-7.43 (3H, m), 7.66

(1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.74-7.83 (4H, m), 8.23 (1H, d, J=2.2 Hz).

(7) 3-(Aminomethyl)-7-chloro-2-methyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (7))

Melting point 242-243°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{16}N_2OCl_2$ 1/2H_2O

Calculated: C, 59.31; H, 4.98; N, 8.14.

Found: C, 59.50; H, 4.97; N, 8.14.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.72 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.37-7.41 (2H, m), 7.56-7.59 (3H, m), 7.72 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 8.27 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.65 (3H, bs).

Example 13

3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-methyl-4-propoxy-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6-chloro-2-methyl-4-propoxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.08 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.45 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.76-1.89 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.48 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.49 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.71 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.6 Hz).

(2) 6-Chloro-2-methyl-1-oxo-4-propoxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 164-165°C.

Elemental analysis for $C_{14}H_{14}NO_4Cl$

Calculated: C, 56.86; H, 4.77; N, 4.74.

Found: C, 56.82; H, 4.70; N, 4.52.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.08 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.77-1.95 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.97 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.51 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.64 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.67 (1H, bs), 8.31 (1H, d, J=8.6 Hz).

(3) 6-Chloro-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-propoxy-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method

similar to that in Example 4 (4))
Melting point 95.5-96.5°C.
Elemental analysis for $C_{14}H_{16}NO_3Cl$
Calculated: C, 59.68; H, 5.72; N, 4.97.
Found: C, 59.38; H, 5.69; N, 4.87.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.14 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.79-1.93 (2H, m), 2.89 (1H, bs), 3.69 (3H, s), 3.79 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.79 (2H, d, J=4.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.55 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.24 (1H, dd, J=3.8, 8.6 Hz).
(4) 6-Chloro-3-chloromethyl-2-methyl-4-propoxy-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.16 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.86-2.00 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.80 (2H, s), 7.48 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.71 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.6 Hz).
(5) 2-{(6-Chloro-2-methyl-4-propoxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 193-194°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{19}N_2O_4Cl$
Calculated: C, 64.31; H, 4.66; N, 6.82.
Found: C, 63.96; H, 4.51; N, 6.48.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.72-1.86 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=6.7 Hz), 5.03 (2H, s), 7.59 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.68 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.86 (4H, s), 8.24 (1H, d, J=8.4 Hz).
(6) Tert-butyl (6-chloro-2-methyl-4-propoxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 104-105°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{25}N_2O_4Cl$
Calculated: C, 59.92; H, 6.62; N, 7.36.
Found: C, 59.87; H, 6.34; N, 7.23.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.13 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.47 (9H, s), 1.85-1.96 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.80 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.53 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.77 (1H, bs), 7.43 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.65 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.6 Hz).

(7) 3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-methyl-4-propoxy-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 226-227°C.

Elemental analysis for $C_{14}H_{18}N_2O_2Cl_2$ 1/2H_2O

Calculated: C, 51.55; H, 5.87; N, 8.59.

Found: C, 51.61; H, 6.13; N, 8.44.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:1.09 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.79-1.93 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.24 (2H, s), 7.66 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.78 (3H, bs).

Example 14

3-(Aminomethyl)-6-chloro-4-cyclopentylmethoxy-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6-chloro-4-cyclopentylmethoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

Melting point 89-90°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{22}NO_4Cl$ 1/4H_2O

Calculated: C, 61.96; H, 6.15; N, 3.80.

Found: C, 61.91; H, 6.03; N, 3.93.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.33-1.43 (2H, m), 1.45 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.61-1.72 (4H, m), 1.89-1.93 (2H, m), 2.32-2.47 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.85 (2H, d, J=6.8 Hz), 4.47 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.50 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.72 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.6 Hz).

(2) 6-Chloro-4-cyclopentylmethoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 191-192°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{18}NO_4Cl$ $1/4H_2O$
Calculated: C, 60.00; H, 5.48; N, 4.12.
Found: C, 60.20; H, 5.28; N, 4.09.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:1.33-1.46 (2H, m), 1.58-1.60 (4H, m), 1.71-1.86 (2H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.82 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.71 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.6 Hz)
(3) 6-Chloro-4-cyclopentylmethoxy-3-hydroxymethyl-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 127-128°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{20}NO_3Cl$ $1/4H_2O$
Calculated: C, 62.57; H, 6.33; N, 4.29.
Found: C, 62.61; H, 6.21; N, 4.23.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.35-1.51 (2H, m), 1.61-1.74 (4H, m), 1.84-1.97 (2H, m), 2.36-2.51 (1H, m), 3.71 (5H, s), 4.81 (2H, d, J=5.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.60 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.6 Hz).
(4) 6-Chloro-3-chloromethyl-4-cyclopentylmethoxy-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.36-1.71 (6H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 2.37-2.57 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.87 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.80 (2H, s), 7.48 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.72 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.8 Hz).
(5) 2-{(6-Chloro-4-cyclopentylmethoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 204-205°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{23}N_2O_4Cl$ $3/4H_2O$
Calculated: C, 64.65; H, 5.32; N, 6.03.
Found: C, 64.85; H, 5.08; N, 6.09.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:1.23-1.63 (6H, m), 1.72-1.84 (2H, m), 2.33-2.46 (1H, m), 3.48 (3H, s), 3.83 (2H, d, J=6.8 Hz),

7.59 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.68 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.82-7.91 (4H, m), 8.37 (1H, d, J=8.8 Hz).

(6) Tert-butyl (6-chloro-4-cyclopentylmethoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 161-162°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{29}N_2O_4Cl$

Calculated: C, 62.77; H, 6.94; N, 6.66.

Found: C, 62.49; H, 7.15; N, 6.60.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.26-1.44 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.60-1.71 (4H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 2.38-2.53 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.72 (2H, d, J=6.8 Hz), 4.53 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 7.66 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.6 Hz).

(7) 3-(Aminomethyl)-6-chloro-4-cyclopentylmethoxy-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 217-219°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{22}N_2O_2Cl_2$ 1/2H_2O

Calculated: C, 55.74; H, 6.33; N, 7.65.

Found: C, 55.75; H, 6.32; N, 7.69.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:1.37-1.68 (6H, m), 1.81-1.93 (2H, m), 2.39-2.54 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.80 (2H, d, J=6.8 Hz), 4.24 (2H, d, J=5.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 7.72 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.77 (3H, bs).

Example 15

3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-methyl-4-(4-nitrophenoxy)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6-chloro-2-methyl-4-(4-nitrophenoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (2))

Melting point 184-185°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{15}N_2O_6Cl$ 1/4H_2O
Calculated: C, 56.66; H, 3.75; N, 6.95.
Found: C, 56.70; H, 3.85; N, 6.81.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.12 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.60 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.05 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.55 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 8.24 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.44 (1H, d, J=8.8 Hz).
(2) 6-Chloro-2-methyl-4-(4-nitrophenoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 240-241°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{11}N_2O_6Cl$ 1/2AcOEt
Calculated: C, 54.49; H, 3.61; N, 6.69.
Found: C, 54.63; H, 3.64; N, 6.69.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.51 (3H, s), 7.28 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.68 (1H, d, J=2.0, 8.6 Hz), 8.22 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.6 Hz).
(3) 6-Chloro-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-(4-nitrophenoxy)-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 249-250°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{13}N_2O_5Cl$
Calculated: C, 56.60; H, 3.63; N, 7.77.
Found: C, 56.68; H, 3.83; N, 7.65.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.80 (3H, s), 4.35 (1H, bs), 4.64 (2H, d, J=5.2 Hz), 7.07 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.22 (2H, d, J=9.1 Hz), 8.40 (1H, d, J=8.6 Hz).
(4) 6-Chloro-3-chloromethyl-2-methyl-4-(4-nitrophenoxy)-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.79 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.06 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.34 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 8.24 (2H, d, J=9.1 Hz), 8.44 (1H, d, J=8.8 Hz).

(5) 2-{(6-Chloro-2-methyl-4-(4-nitrophenoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Melting point 257-258°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{16}N_3O_6Cl$

Calculated: C, 61.30; H, 3.29; N, 8.58.

Found: C, 61.10; H, 3.38; N, 8.41.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.81 (3H, s), 4.94 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=9.4 Hz), 7.24 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.60-7.72 (5H, m), 7.88 (2H, d, J=9.4 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.4 Hz).

(6) Tert-butyl [6-chloro-2-methyl-4-(4-nitrophenoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 198-199°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{22}N_3O_6Cl$

Calculated: C, 57.46; H, 4.82; N, 9.14.

Found: C, 57.44; H, 4.80; N, 9.25.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.41 (9H, s), 3.70 (3H, s), 4.41 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.64 (1H, bs), 7.03 (2H, d, J=9.4 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.0, 8.6 Hz), 8.24 (2H, d, J=9.4 Hz), 8.40 (1H, d, J=8.6 Hz).

(7) 3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-methyl-4-(4-nitrophenoxy)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 242-243°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{15}N_3O_4Cl_2$ 1/4H_2O

Calculated: C, 50.95; H, 3.90; N, 10.49.

Found: C, 51.05; H, 3.92; N, 10.23.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.68 (3H, s), 4.08 (2H, bs), 7.35 (2H, d, J=9.4Hz), 7.38 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.68 (1H, d, J=2.0, 8.6 Hz), 8.26 (2H, d, J=9.4Hz), 8.34 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.83 (3H, bs).

Example 16

3-(Aminomethyl)-6-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) To a solution of ethyl 6-chloro-4-hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 5 (1)) (8.45 g, 30 mmol) in tetrahydrofuran (100 ml) was added sodium hydride (1.44 g, 36 mmol)(60% in oil) at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. To the obtained mixture was added N-phenyltrifluoromethane sulfonimide (12.86 g, 36 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 6-chloro-2-methyl-1-oxo-4-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (8.54 g, 68.8%) as crystals.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.45 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.60 (3H, s), 4.49 (2H, q, J=7.0Hz), 7.60 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.40 (1H, d, J=8.6 Hz).

(2) Ethyl 6-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 12 (2))

Melting point 135-136°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{18}NO_4Cl$

Calculated: C, 64.61; H, 4.88; N, 3.77.

Found: C, 64.81; H, 4.87; N, 3.57.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.59 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.07 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.232 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.0, 8.6 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.6 Hz).

(3) 6-Chloro-4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized

according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 242-243°C.
Elemental analysis for $C_{18}H_{14}NO_4Cl$
Calculated: C, 62.89; H, 4.10; N, 4.07.
Found: C, 63.06; H, 4.18; N, 4.01.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.52 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J=2.2, 8.6 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.6 Hz).
(4) 6-Chloro-4-(4-methoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 187-188°C.
Elemental analysis for $C_{18}H_{16}NO_3Cl$
Calculated: C, 65.56; H, 4.89; N, 4.25.
Found: C, 65.62; H, 5.04; N, 4.09.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:2.26 (1H, bs), 3.80 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.47 (2H, d, J=5.6 Hz), 7.01-7.06 (3H, m), 7.18-7.25 (3H, m), 7.35 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.6 Hz).
(5) 6-Chloro-3-chloromethyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.82 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.41 (2H, s), 7.03-7.08 (3H, m), 7.24 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.42 (1H, d, J=8.6 Hz).
(6) 2-{(6-Chloro-4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 207-208°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{19}N_2O_4Cl$
Calculated: C, 68.05; H, 4.17; N, 6.10.
Found: C, 68.24; H, 4.25; N, 5.96.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.58 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.77 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.20

(2H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.75-7.85 (4H, m), 8.29 (1H, d, J=8.6 Hz).

(7) Tert-butyl {6-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 187-188°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{25}N_2O_4Cl$

Calculated: C, 64.41; H, 5.88; N, 6.53.

Found: C, 64.72; H, 5.96; N, 6.51.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.43 (9H, s), 3.69 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.21 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.65 (1H, bs), 6.95 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.02 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.36 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.6 Hz).

(8) 3-(Aminomethyl)-6-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 249-250°C.

Elemental analysis for $C_{18}H_{18}N_2O_2Cl_2$

Calculated: C, 59.19; H, 4.97; N, 7.67.

Found: C, 59.23; H, 4.81; N, 7.30.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.71 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.95 (2H, bs), 6.88 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.66 (3H, bs).

Example 17

3-(Aminomethyl)-6-chloro-4-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6-chloro-4-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 12 (2))

Melting point 146-147°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{18}NO_4Cl$

Calculated: C, 64.61; H, 4.88; N, 3.77.
Found: C, 64.55; H, 4.84; N, 3.69.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.97 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.60 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.06 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.84-7.09 (3H, m), 7.23 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.37 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.44 (1H, d, J=8.6 Hz).
(2) 6-Chloro-4-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 212-213°C.
Elemental analysis for $C_{18}H_{14}NO_4Cl$
Calculated: C, 62.89; H, 4.10; N, 4.07.
Found: C, 63.14; H, 4.22; N, 3.90.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.52 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.90-6.94 (2H, m), 7.03-7.07 (2H, m), 7.44 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.62 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.6 Hz)
(3) 6-Chloro-4-(3-methoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 127-128°C.
Elemental analysis for $C_{18}H_{16}NO_3Cl$
Calculated: C, 65.56; H, 4.89; N, 4.25.
Found: C, 65.72; H, 5.14; N, 4.04.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:2.00 (1H, bs), 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.47 (2H, s), 6.82-6.89 (2H, m), 6.99-7.04 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J=2.1, 8.6 Hz), 7.43 (1H, t, J=7.9 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.6 Hz).
(4) 6-Chloro-3-chloromethyl-4-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.82 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.40 (2H, s), 6.88-6.92 (1H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.42 (1H, d, J=8.6 Hz).
(5) 2-{(6-Chloro-4-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-

dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 184-185°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{19}N_2O_4Cl$
Calculated: C, 68.05; H, 4.17; N, 6.10.
Found: C, 67.69; H, 4.40; N, 5.82.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.61 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.78 (2H, s), 6.08-6.84 (3H, m), 6.90-6.95 (1H, m), 7.33 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.55 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.74-7.84 (4H, m), 8.30 (1H, d, J=8.6 Hz).
(6) Tert-butyl {6-chloro-4-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 231-232°C.
Elemental analysis for $C_{23}H_{25}N_2O_4Cl$
Calculated: C, 64.41; H, 5.88; N, 6.53.
Found: C, 64.25; H, 5.49; N, 6.34.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.43 (9H, s), 3.70 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.21-4.23 (2H, m), 4.60 (1H, bs), 6.77-6.84 (2H, m), 6.96 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.99-7.05 (1H, m), 7.35-7.48 (2H, m), 8.37 (1H, d, J=8.8 Hz).
(7) 3-(Aminomethyl)-6-chloro-4-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1. (7))
Melting point 237-238°C.
Elemental analysis for $C_{18}H_{18}N_2O_2Cl_2$ 1/2H_2O
Calculated: C, 57.77; H, 5.12; N, 7.67.
Found: C, 57.62; H, 5.23; N, 7.40.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.71 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.92-3.98 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.94 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.01 (1H, bs), 7.11 (1H, dd, J=2.6, 8.1 Hz), 7.51 (1H, dd, J=7.5, 8.1 Hz), 7.62 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.63 (3H, bs).

Example 18

3-(Aminomethyl)-6-chloro-4-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) To a solution of 2-{[6-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 16 (7)) (0.92 g, 2 mmol) in dichloromethane (10 ml) was added boron tribromide (0.76 ml, 36 mmol) at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give 2-{[6-chloro-4-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (0.83 g, 94.3%) as crystals.

Melting point 307-308°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{17}N_2O_4Cl\ H_2O$

Calculated: C, 64.87; H, 4.14; N, 6.05.

Found: C, 64.44; H, 3.88; N, 5.66.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.67 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.81 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.54 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.75-7.85 (4H, m), 8.28 (1H, d, J=8.6 Hz), 9.60 (1H, s).

(2) Tert-butyl 4-{3-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}methyl}-6-chloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}phenylcarbonate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 195-196°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{31}N_2O_6Cl$

Calculated: C, 62.97; H, 6.07; N, 5.44.

Found: C, 63.02; H, 6.28; N, 5.34.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.41 (9H, s), 1.61 (9H, s), 3.69 (3H, s),

4.20 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.62 (1H, bs), 6.92 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.24-7.40 (5H, m), 8.35 (1H, d, J=8.6 Hz).

(3) 3-(Aminomethyl)-6-chloro-4-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 253-254°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{16}N_2O_2Cl_2$

Calculated: C, 58.13; H, 4.59; N, 7.98.

Found: C, 57.99; H, 4.57; N, 7.88.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.70 (3H, s), 3.97 (2H, bs), 6.92 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.60 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.62 (3H, bs), 9.89 (1H, bs).

Example 19

3-(Aminomethyl)-6-chloro-4-(3-hydroxyphenyl)-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) 2-{[6-Chloro-4-(3-hydroxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 18 (1))

Melting point 297-298°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{17}N_2O_4Cl$ $1/4H_2O$

Calculated: C, 66.82; H, 4.00; N, 6.23.

Found: C, 66.52; H, 4.34; N, 5.85.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.58 (3H, s), 4.73 (1H, d, J=15.8 Hz), 4.82 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.65-6.70 (2H, m), 6.76-6.80 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.20 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.75-7.85 (4H, m), 8.29 (1H, d, J=8.6 Hz), 9.57 (1H, s).

(2) Tert-butyl {6-chloro-4-(3-hydroxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 244-245°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{23}N_2O_4Cl$

Calculated: C, 63.69; H, 5.59; N, 6.75.
Found: C, 63.76; H, 5.75; N, 6.52.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.44 (9H, s), 3.69 (3H, s), 4.23 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.86 (1H, bs), 6.69-6.75 (2H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.33 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.37 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.87 (1H, s).

(3) 3-(Aminomethyl)-6-chloro-4-(3-hydroxyphenyl)-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 277°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{16}N_2O_2Cl_2$
Calculated: C, 58.13; H, 4.59; N, 7.98.
Found: C, 57.96; H, 4.66; N, 8.01.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.69 (3H, s), 3.97 (2H, bs), 6.78-6.81 (2H, m), 6.90 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.94-6.99 (1H, m), 7.38 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.62 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.60 (3H, bs), 9.87 (1H, bs).

Example 20

3-(Aminomethyl)-6-chloro-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6-chloro-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 12 (2))
Melting point 159-160°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{15}NO_3ClF$
Calculated: C, 63.43; H, 4.20; N, 3.89.
Found: C, 63.56; H, 3.96; N, 3.66.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.59 (3H, s), 4.07 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.12 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.17-7.21 (2H, m), 7.27-7.347 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.44 (1H, d, J=8.6 Hz).

(2) 6-Chloro-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized

according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 239-240°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{11}NO_3ClF$
Calculated: C, 61.55; H, 3.34; N, 4.22.
Found: C, 61.82; H, 3.52; N, 4.02.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.52 (3H, s), 6.99 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.30-7.45 (4H, m), 7.63 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.6 Hz).
(3) 6-Chloro-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxymethyl-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 167-168°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{13}NO_2ClF$
Calculated: C, 64.26; H, 4.12; N, 4.41.
Found: C, 64.33; H, 4.08; N, 4.36.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:2.08 (1H, bs), 3.81 (3H, s), 4.45 (2H, d, J=5.2 Hz), 6.94 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.17-7.33 (4H, m), 7.38 (1H, d, J=2.0, 8.6 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.6 Hz).
(4) 6-Chloro-3-chloromethyl-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.82 (3H, s), 4.37 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.20-7.37 (4H, m), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.43 (1H, d, J=8.6 Hz).
(5) 2-{[6-Chloro-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 190-191°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{16}N_2O_3ClF$
Calculated: C, 67.20; H, 3.61; N, 6.27.
Found: C, 67.40; H, 3.42; N, 6.24.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.61 (3H, s), 4.75 (2H, s), 6.78 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.23-7.39 (4H, m), 7.57 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.76-7.85 (4H, m), 7.86 (4H, s), 8.31 (1H, d,

J=8.6 Hz).

(6) Tert-butyl {6-chloro-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 206-207°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{22}N_2O_3ClF$

Calculated: C, 63.39; H, 5.32; N, 6.72.

Found: C, 63.56; H, 5.27; N, 6.61.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.44 (9H, s), 3.69 (3H, s), 4.19 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.67 (1H, bs), 6.88 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.22-7.27 (4H, m), 7.38 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.6 Hz).

(7) 3-(Aminomethyl)-6-chloro-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 277-278°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{15}N_2OCl_2F$

Calculated: C, 57.81; H, 4.28; N, 7.93.

Found: C, 57.98; H, 4.29; N, 7.84.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.71 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.37-7.46 (4H, m), 7.62 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.73 (3H, bs).

Example 21

3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-methyl-4-(4-trifluoromethylphenyl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) 6-Chloro-2-methyl-1-oxo-4-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate ethyl (synthesized according to the method similar to that in Example 12 (2))

Melting point 170-171°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{15}NO_3ClF_3$

Calculated: C, 58.62; H, 3.69; N, 3.40.

Found: C, 58.83; H, 3.71; N, 3.22.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.60 (3H, s), 4.05 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.46 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.50 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 7.75 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) 6-Chloro-2-methyl-1-oxo-4-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 285-286°C.

Elemental analysis for $C_{18}H_{11}NO_3ClF_3$

Calculated: C, 56.63; H, 2.90; N, 3.67.

Found: C, 56.73; H, 2.68; N, 3.49.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.53 (3H, s), 6.99 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.4 Hz).

(3) 6-Chloro-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-(4-trifluoromethylphenyl)-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))

Melting point 219-220°C.

Elemental analysis for $C_{18}H_{13}NO_2ClF_3$

Calculated: C, 58.79; H, 3.56; N, 3.81.

Found: C, 58.94; H, 3.52; N, 3.65.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:2.13 (1H, bs), 3.82 (3H, s), 4.43 (2H, d, J=5.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.47 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.80 (2H, d, J=7.9 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.6 Hz).

(4) 6-Chloro-3-chloromethyl-2-methyl-4-(4-trifluoromethylphenyl)-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.83 (3H, s), 4.33 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 7.50 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.83 (2H, d, J=7.5 Hz), 8.45 (1H, d, J=8.6 Hz).

(5) 2-{(6-Chloro-2-methyl-1-oxo-4-(4-

trifluoromethylphenyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Melting point 236-237°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{16}N_2O_3ClF_3$

Calculated: C, 62.85; H, 3.25; N, 5.64.

Found: C, 62.92; H, 3.07; N, 5.52.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.62 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.54 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.73-7.84 (6H, m), 8.32 (1H, d, J=8.4 Hz).

(6) Tert-butyl {6-chloro-2-methyl-1-oxo-4-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}-methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 193-194°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{22}N_2O_3ClF_3$

Calculated: C, 59.17; H, 4.75; N, 6.00.

Found: C, 59.35; H, 4.76; N, 5.92.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.43 (9H, s), 3.70 (3H, s), 4.16 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.67 (1H, bs), 6.82 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.42 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.81 (2H, d, J=7.9 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.6 Hz).

(7) 3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-methyl-4-(4-trifluoromethylphenyl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 261-262°C.

Elemental analysis for $C_{18}H_{15}N_2OCl_2F_3$ 1/2H_2O

Calculated: C, 52.44; H, 3.91; N, 6.80.

Found: C, 52.57; H, 4.09; N, 7.02.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.71 (3H, s), 3.90 (2H, s), 6.79 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.70 (3H, bs).

Example 22

3-(Aminomethyl)-6,7-dichloro-2-methyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) ethyl 6,7-dichloro-4-hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (1))

Melting point 127-128°C.

Elemental analysis for $C_{13}H_{11}NO_4Cl_2$

Calculated: C, 49.39; H, 3.51; N, 4.43.

Found: C, 49.31; H, 3.50; N, 4.36.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.47 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.68 (3H, s), 4.51 (2H, q, J=7.2 Hz), 8.21 (1H, s), 8.51 (1H, bs), 11.17 (1H, s).

(2) Ethyl 6,7-dichloro-2-methyl-1-oxo-4-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 12 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.45 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.60 (3H, s), 4.49 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.86 (1H, s), 8.53 (1H, s).

(3) Ethyl 6,7-dichloro-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 12 (2))

Melting point 288-289°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{15}NO_3Cl_2$

Calculated: C, 60.65; H, 4.02; N, 3.72.

Found: C, 60.96; H, 4.04; N, 3.62.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.92 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.60 (3H, s), 4.02 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.28-7.32 (3H, m), 7.45-7.48 (3H, m), 8.57 (1H, s).

(4) 6,7-Dichloro-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 261-262°C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.68 (3H, s), 7.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.32-7.51 (6H, m), 8.45 (1H, d, J=2.2 Hz).

(5) 6,7-Dichloro-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-phenyl-

1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 211-212°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{13}NO_2Cl_2$
Calculated: C, 61.10; H, 3.92; N, 4.19.
Found: C, 61.21; H, 3.80; N, 4.12.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:2.22 (1H, t, J=5.8 Hz), 3.81 (3H, s), 4.45 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.09 (1H, s), 7.27-7.33 (2H, m), 7.48-7.56 (3H, m), 8.47 (1H, s).

(6) 6,7-Dichloro-3-chloromethyl-2-methyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.82 (3H, s), 4.36 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.31-7.34 (2H, m), 7.49-7.56 (3H, m), 8.57 (1H, s).

(7) 2-{(6,7-Dichloro-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 234-235°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{16}N_2O_3Cl_2$
Calculated: C, 64.81; H, 3.48; N, 6.05.
Found: C, 64.68; H, 3.56; N, 5.86.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.61 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.28-7.32 (2H, m), 7.41-7.48 (3H, m), 8.40 (1H, s).

(8) Tert-butyl {6,7-dichloro-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 226-227°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{22}N_2O_3Cl_2$
Calculated: C, 60.98; H, 5.12; N, 6.46.
Found: C, 61.10; H, 5.30; N, 6.37.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.43 (9H, s), 3.70 (3H, s), 4.19 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.77 (1H, bs), 7.02 (1H, s), 7.22-7.27 (2H, m), 7.49-7.53 (3H, m), 8.47 (1H, s).

(9) 3-(Aminomethyl)-6,7-dichloro-2-methyl-4-phenyl-

1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (7))

Melting point 266-267°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{15}N_2OCl_3$

Calculated: C, 55.23; H, 4.09; N, 7.58.

Found: C, 55.40; H, 4.21; N, 7.33.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.72 (3H, s), 3.93 (2H, bs), 6.99 (1H, s), 7.39-7.44 (2H, m), 7.55-7.64 (3H, m), 8.43 (1H, s), 8.73 (3H, bs).

Example 23

3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6-chloro-2-methyl-1-oxo-4-(3-nitrophenyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 12 (2))

Melting point 211-212°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{15}N_2O_5Cl$

Calculated: C, 59.00; H, 3.91; N, 7.24.

Found: C, 59.13; H, 3.86; N, 7.32.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.02 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.61 (3H, s), 4.09 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.52 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.68-7.71 (2H, m), 8.23-8.25 (1H, m), 8.32-8.38 (1H, m), 8.47 (1H, d, J=8.6 Hz).

(2) 6-Chloro-2-methyl-1-oxo-4-(3-nitrophenyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 259-260°C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.54 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.82-7.85 (2H, m), 8.19-8.21 (1H, m), 8.33-8.39 (2H, m).

(3) 6-Chloro-3-hydroxymethyl-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))

Melting point 227-228°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{13}N_2O_4Cl$ 1/2H_2O
Calculated: C, 57.72; H, 3.99; N, 7.92.
Found: C, 57.96; H, 3.88; N, 7.63.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:3.85 (3H, s), 4.34 (2H, d, J=3.2 Hz), 4.80 (1H, bs), 6.86 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 8.27-8.38 (2H, m), 8.43 (1H, d, J=8.6 Hz).
(4) 6-Chloro-3-chloromethyl-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.84 (3H, s), 4.32 (2H, s), 6.86 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.49 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.73-7.79 (2H, m), 8.25-8.26 (1H, m), 8.39-8.43 (1H, m), 8.46 (1H, d, J=8.6 Hz).
(5) 2-{(6-Chloro-2-methyl-1-oxo-4-(3-nitrophenyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 246-247°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{16}N_3O_5Cl$
Calculated: C, 63.37; H, 3.40; N, 8.87.
Found: C, 63.14; H, 3.33; N, 8.50.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.65 (3H, s), 4.71 (1H, d, J=16.3 Hz), 4.80 (1H, d, J=16.3 Hz), 6.79 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J=2.0, 8.6 Hz), 7.69-7.84 (5H, m), 8.13-8.14 (1H, m), 8.23-8.29 (4H, m), 8.33 (1H, d, J=8.6 Hz).
(6) Tert-butyl {6-chloro-2-methyl-1-oxo-4-(3-nitrophenyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 231-232°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{22}N_3O_5Cl$
Calculated: C, 59.53; H, 5.00; N, 9.47.
Found: C, 59.51; H, 5.01; N, 9.25.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.42 (9H, s), 3.71 (3H, s), 4.14-4.17 (2H, m), 4.81 (1H, bs), 6.77 (1H, s), 7.18-7.23 (1H, m),

7.62 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.76 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.17 (1H, s), 8.36-8.42 (2H, m).

(7) 3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 263-264°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{15}N_3O_3Cl_2$

Calculated: C, 53.70; H, 3.98; N, 11.05.

Found: C, 53.56; H, 4.09; N, 10.95.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.71 (3H, s), 3.83-3.93 (2H, m), 36.86 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.82-7.93 (2H, m), 8.23-8.25 (1H, m), 8.35 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.39-8.44 (1H, m), 8.66 (3H, bs).

Example 24

3-(Aminomethyl)-4-(3-aminophenyl)-6-chloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-butyl {6-chloro-2-methyl-1-oxo-4-(3-nitrophenyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 23 (6)) (0.89 g, 2 mmol) was added to an aqueous solution (10 ml) of potassium carbonate (2.90 g, 21 mmol) and sodium hydrosulfite (2.44 g, 14 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl {4-(3-aminophenyl)-6-chloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.48 g, 58.5%) as crystals.

Melting point 157-158°C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.43 (9H, s), 3.69 (3H, s), 4.22 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.65 (1H, bs), 6.54-6.62 (1H, m), 6.76-6.83 (1H, m), 6.90-7.03 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz),

7.34-7.45 (2H, m), 8.35 (1H, d, J=8.0 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-(3-aminophenyl)-6-chloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 255°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{18}N_3OCl_3$ 1/2H_2O

Calculated: C, 51.60; H, 4.84; N, 10.62.

Found: C, 51.76; H, 4.64; N, 10.29.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:3.70 (3H, s), 3.91 (2H, bs), 6.87-6.93 (2H, m), 7.38-7.46 (1H, m), 7.57-7.75 (3H, m), 8.35 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.73-8.87 (6H, m).

Example 25

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-chloro-2-propyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6-chloro-4-hydroxy-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))

Melting point 61-62°C.

Elemental analysis for $C_{15}H_{16}NO_4Cl$

Calculated: C, 58.16; H, 5.21; N, 4.52.

Found: C, 58.22; H, 5.28; N, 4.45.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.69-1.84 (2H, m), 4.17-4.24 (2H, m), 4.51 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.62 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 8.11 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.37 (1H, d, J=2.2 Hz), 11.28 (1H, s).

(2) Ethyl 4-butoxy-6-chloro-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

Melting point 72-73°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{24}NO_4Cl$

Calculated: C, 62.38; H, 6.61; N, 3.83.

Found: C, 62.32; H, 6.55; N, 3.56.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.43 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.48-1.62 (2H, m), 1.68-1.86 (4H, m), 3.85-3.98 (4H, m), 4.47 (2H, q, J=7.1

Hz), 7.49 (1H, dd, J=2.0, 8.7 Hz), 7.69 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.7 Hz).

(3) 4-Butoxy-6-chloro-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 175-176°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{20}NO_4Cl$

Calculated: C, 60.45; H, 5.97; N, 4.15.

Found: C, 60.45; H, 6.27; N, 3.98.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.91-1.06 (6H, m), 1.50-1.65 (2H, m), 1.80-1.85 (4H, m), 3.95-4.04 (4H, m), 7.46 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.6 Hz).

(4) 4-Butoxy-6-chloro-3-hydroxymethyl-2-propyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))

Melting point 108-109°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{22}NO_3Cl$

Calculated: C, 63.06; H, 6.85; N, 4.33.

Found: C, 62.75; H, 6.89; N, 4.12.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.49-1.92 (6H, m), 2.43 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.79 (1H, t, J=5.6 Hz), 3.87 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.12-4.20 (2H, m), 4.79 (2H, d, J=5.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.61 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.6 Hz).

(5) 4-Butoxy-6-chloro-3-chloromethyl-2-propyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.56-1.97 (6H, m), 3.99 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.11-4.19 (2H, m), 4.78 (2H, s), 7.47 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.6 Hz).

(6) 2-{(4-Butoxy-6-chloro-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in

Example 4 (6))
Melting point 153-154°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{25}N_2O_4Cl$
Calculated: C, 66.29; H, 5.56; N, 6.18.
Found: C, 66.31; H, 5.48; N, 6.08.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.80 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.92 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.38-1.58 (4H, m), 1.69-1.82 (2H, m), 3.89-4.02 (4H, m), 5.02 (2H, s), 7.59 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.65 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.83-7.92 (4H, m), 8.24 (1H, d, J=8.6 Hz).
(7) Tert-butyl (4-butoxy-6-chloro-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 120-121°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{31}N_2O_4Cl$
Calculated: C, 62.48; H, 7.39; N, 6.62.
Found: C, 62.53; H, 7.40; N, 6.49.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.04 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.47 (9H, s), 1.52-1.90 (4H, m), 3.84 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.01-4.08 (2H, m), 4.50 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.77 (1H, bs), 7.43 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.64 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.6 Hz).
(8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-chloro-2-propyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 124-125°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{24}N_2O_2Cl_2$ 1/4H_2O
Calculated: C, 56.13; H, 6.79; N, 7.70.
Found: C, 56.15; H, 6.82; N, 7.53.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.95 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46-1.68 (4H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.93-4.02 (2H, m), 4.16 (2H, s), 7.66 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 7.72 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.75 (3H, bs).
Example 26

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6,7-dichloro-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))

Melting point 111-112°C.

Elemental analysis for $C_{16}H_{17}NO_4Cl_2$

Calculated: C, 53.65; H, 4.78; N, 3.91.

Found: C, 53.62; H, 4.65; N, 3.66.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.82 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.73-1.87 (1H, m), 4.38 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.50 (2H, q, J=7.2 Hz), 8.23 (1H, s), 8.53 (1H, s), 11.16 (1H, s).

(2) Ethyl 4-butoxy-6,7-dichloro-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.90 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.48-1.62 (2H, m), 1.72-1.85 (2H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 3.88 (2H, d, J=7.6 Hz), 3.94 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.46 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.81 (1H, s), 8.51 (1H, s).

(3) 4-Butoxy-6,7-dichloro-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 104-105°C.

Elemental analysis for $C_{16}H_{21}NO_4Cl_2$

Calculated: C, 55.97; H, 5.48; N, 3.63.

Found: C, 55.82; H, 5.43; N, 3.46.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.45-1.64 (2H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 2.08-2.22 (1H, m), 3.97-4.05 (4H, m), 7.65 (1H, s), 8.45 (1H, s).

(4) 4-Butoxy-6,7-dichloro-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))

Melting point 99-100°C.

Elemental analysis for $C_{18}H_{23}NO_3Cl_2$
Calculated: C, 58.07; H, 6.23; N, 3.76.
Found: C, 57.90; H, 6.09; N, 3.46.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.50-1.69 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.04-2.21 (1H, m), 2.57 (1H, bs), 3.88 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.09 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.79 (2H, d, J=4.8 Hz), 7.69 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J=2.0 Hz).
(5) 4-Butoxy-3-chloromethyl-6,7-dichloro-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.51-1.66 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.04-2.21 (1H, m), 3.97 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.06 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.77 (2H, s), 7.81 (1H, s), 8.50 (1H, s).
(6) 2-{(4-Butoxy-6,7-dichloro-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 103-104°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{26}N_2O_4Cl_2$
Calculated: C, 62.28; H, 5.23; N, 5.59.
Found: C, 62.18; H, 5.03; N, 5.53.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.43-1.58 (2H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 2.07-2.21 (1H, m), 3.94-4.04 (4H, m), 5.01 (2H, s), 7.70-7.90 (5H, m), 8.49 (1H, s).
(7) Tert-butyl (4-butoxy-6,7-dichloro-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 138-139°C.
Elemental analysis for $C_{23}H_{32}N_2O_4Cl_2$
Calculated: C, 58.85; H, 6.44; N, 5.97.
Found: C, 58.60; H, 6.64; N, 5.72.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.04 (3H, t,

J=7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.47-1.67 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 2.07-2.21 (1H, m), 3.84 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.98 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.49 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.80 (1H, bs), 7.75 (1H, s), 8.45 (1H, s).

(8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-isobutyl-1(2H)-isoquinoline hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 168-170°C.
Elemental analysis for $C_{18}H_{25}N_2O_2Cl_3$
Calculated: C, 53.02; H, 6.18; N, 6.87.
Found: C, 53.28; H, 6.13; N, 6.76.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.88 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.45-1.63 (2H, m), 1.78-1.96 (2H, m), 1.99-2.09 (1H, m), 3.91-3.99 (4H, m), 4.17 (2H, s), 7.92 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.68 (3H, bs).

Example 27

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6,7-dichloro-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))
Melting point 117-118°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{19}NO_4Cl_2$
Calculated: C, 54.85; H, 5.14; N, 3.76.
Found: C, 54.89; H, 5.14; N, 3.62.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.84 (9H, s), 1.47 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.49 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.51 (2H, bs), 8.22 (1H, s), 8.52 (1H, s), 10.73 (1H, s).

(2) Ethyl 4-butoxy-6,7-dichloro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.93 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.48-1.59 (2H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 3.94 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.07 (2H, bs), 4.43 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.83 (1H, s), 8.51 (1H, s).

(3) 4-Butoxy-6,7-dichloro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-

3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 138-139°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{23}NO_4Cl_2$
Calculated: C, 57.01; H, 5.79; N, 3.50.
Found: C, 57.03; H, 5.86; N, 3.30.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.93 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.40-1.64 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 4.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.23 (2H, bs), 5.81 (1H, bs), 7.77 (1H, s), 8.45 (1H, s).
(4) 4-Butoxy-6,7-dichloro-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 178-179°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{25}NO_3Cl_2$
Calculated: C, 59.07; H, 6.52; N, 3.63.
Found: C, 59.00; H, 6.39; N, 3.33.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.93 (9H, s), 1.06 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.56-1.67 (2H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 3.08 (1H, t, J=5.9 Hz), 3.90 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.20 (2H, bs), 4.84 (2H, bs), 7.66 (1H, s), 8.22 (1H, s).
(5) 4-Butoxy-3-chloromethyl-6,7-dichloro-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.55-1.70 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.17 (2H, bs), 4.84 (2H, bs), 7.80 (1H, s), 8.50 (1H, s).
(6) 2-{(4-Butoxy-6,7-dichloro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 145-146°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{28}N_2O_4Cl_2$
Calculated: C, 62.92; H, 5.48; N, 5.43.
Found: C, 62.76; H, 5.76; N, 5.22.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.49-1.61 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 4.00 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.07 (2H, bs), 5.05 (2H, s), 7.70-7.86 (5H, m), 8.47 (1H, s).

(7) Tert-butyl (4-butoxy-6,7-dichloro-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 152-153°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{34}N_2O_4Cl_2$

Calculated: C, 59.39; H, 7.06; N, 5.77.

Found: C, 59.15; H, 7.10; N, 5.54.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.46 (9H, s), 1.53-1.68 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 3.85 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.11-4.28 (2H, m), 4.55 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.83 (1H, bs), 7.74 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.41 (1H, d, J=1.7 Hz).

(8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 157-158°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{27}N_2O_2Cl_3$ 1/2H_2O

Calculated: C, 52.97; H, 6.55; N, 6.50.

Found: C, 53.04; H, 6.59; N, 6.46.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.91 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.45-1.60 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.11 (2H, bs), 4.24 (2H, bs), 7.92 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.62 (3H, bs).

Example 28

3-(Aminomethyl)-2-benzyl-4-butoxy-6,7-dichloro-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 2-benzyl-6,7-dichloro-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))

Melting point 140-141°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{15}NO_4Cl_2$
Calculated: C, 58.18; H, 3.85; N, 3.57.
Found: C, 58.22; H, 3.98; N, 3.27.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.18 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.60 (2H, s), 7.03-7.07 (2H, m), 7.20-7.32 (3H, m), 8.26 (1H, s), 8.57 (1H, s), 11.20 (1H, s).
(2) Ethyl 2-benzyl-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.13 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.40-1.59 (2H, m), 1.70-1.83 (2H, m), 3.92 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.17 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.34 (2H, s), 7.16-7.31 (5H, m), 7.83 (1H, s), 8.56 (1H, s).
(3) 2-Benzyl-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 128-129°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{19}NO_4Cl_2$
Calculated: C, 60.01; H, 4.59; N, 3.33.
Found: C, 60.00; H, 4.40; N, 3.11.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.41-1.60 (2H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 3.97 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.83 (1H, bs), 5.42 (2H, s), 7.18-7.26 (5H, m), 7.83 (1H, s), 8.53 (1H, s).
(4) 2-Benzyl-4-butoxy-6,7-dichloro-3-hydroxymethyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 110-111°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{21}NO_3Cl_2$
Calculated: C, 62.08; H, 5.21; N, 3.45.
Found: C, 62.01; H, 5.28; N, 3.25.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.02 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.47-1.65 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 2.23 (1H, bs), 3.87 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.65 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.59 (2H, s), 7.12-7.16 (2H, m), 7.25-7.34 (3H, m), 7.78 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.50 (1H, d, J=1.7 Hz).

(5) 2-Benzyl-4-butoxy-3-chloromethyl-6,7-dichloro-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.03 (3H, d, J=7.2 Hz), 1.53-1.64 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 4.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.60 (2H, s), 5.60 (2H, s), 7.10-7.34 (5H, m), 7.85 (1H, s), 8.58 (1H, s).

(6) 2-{(2-Benzyl-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Melting point 161-162°C.

Elemental analysis for $C_{29}H_{26}N_2O_4Cl_2$

Calculated: C, 65.05; H, 4.52; N, 5.23.

Found: C, 64.98; H, 4.64; N, 5.07.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47-1.65 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 4.12 (2H, t, J=6.7 Hz), 5.02 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.65-6.72 (1H, m), 6.78-6.92 (4H, m), 7.51-7.60 (4H, m), 7.90 (1H, s), 8.53 (1H, s).

(7) Tert-butyl (2-benzyl-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 151-152°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{30}N_2O_4Cl_2$

Calculated: C, 61.78; H, 5.98; N, 5.54:

Found: C, 61.73; H, 6.17; N, 5.45.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.42 (9H, s), 1.47-1.60 (2H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 3.83 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.38 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.74 (1H, bs), 5.45 (2H, s), 7.19-7.35 (5H, m), 7.78 (1H, s), 8.53 (1H, s).

(8) 3-(Aminomethyl)-2-benzyl-4-butoxy-6,7-dichloro-1(2H)-isoquinoline hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 191-192°C.

Elemental analysis for $C_{21}H_{23}N_2O_2Cl_3$

Calculated: C, 57.09; H, 5.25; N, 6.34.
Found: C, 56.77; H, 5.14; N, 6.04.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.43-1.59 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 3.91-3.98 (4H, m), 5.47 (2H, s), 7.18-7.22 (2H, m), 7.28-7.39 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.89 (3H, bs).

Example 29

3-(Aminomethyl)-6,7-dichloro-2-isobutyl-4-pentyloxy-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6,7-dichloro-2-isobutyl-1-oxo-4-pentyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.29-1.54 (7H, m), 1.74-1.87 (2H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 3.90 (2H, d, J=5.8 Hz), 3.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.46 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.81 (1H, s), 8.51 (1H, s).

(2) 6,7-Dichloro-2-isobutyl-1-oxo-4-pentyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 124-125°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{23}NO_4Cl_2$
Calculated: C, 57.01; H, 5.79; N, 3.50.
Found: C, 57.13; H, 5.72; N, 3.40.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.95 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.31-1.57 (4H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 2.07-2.21 (1H, m), 3.95-4.04 (4H, m), 4.35 (1H, bs), 7.75 (1H, s), 8.45 (1H, s).

(3) 6,7-Dichloro-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-4-pentyloxy-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 86-87°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{25}NO_3Cl_2$
Calculated: C, 59.07; H, 6.52; N, 3.63.
Found: C, 58.91; H, 6.65; N, 3.48.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.82 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.99 (3H, t,

J=7.0 Hz), 1.39-1.59 (4H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 2.07-2.17 (1H, m), 2.67 (1H, bs), 3.87 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.09 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.78 (2H, d, J=4.8 Hz), 7.69 (1H, s), 8.35 (1H, s).

(4) 3-Chloromethyl-6,7-dichloro-2-isobutyl-4-pentyloxy-1(2H)-isoquinoline (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.36-1.61 (4H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.05-2.22 (1H, m), 3.96 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.07 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.78 (2H, s), 7.81 (1H, s), 8.51 (1H, s).

(5) 2-{(6,7-Dichloro-2-isobutyl-1-oxo-4-pentyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Melting point 119-120°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{28}N_2O_4Cl_2$

Calculated: C, 62.92; H, 5.48; N, 5.43.

Found: C, 62.95; H, 5.43; N, 5.55.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.88-1.04 (9H, m), 1.30-1.54 (4H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 3.90-4.05 (4H, m), 5.06 (2H, s), 7.70-7.89 (5H, m), 8.49 (1H, s).

(6) Tert-butyl (6,7-dichloro-2-isobutyl-1-oxo-4-pentyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 113-114°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{34}N_2O_4Cl_2$

Calculated: C, 59.39; H, 7.06; N, 5.77.

Found: C, 59.39; H, 7.00; N, 5.67.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.98 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.38-1.57 (13H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 2.07-2.21 (1H, m), 3.84 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.97 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.49 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.81 (1H, bs), 7.75 (1H, s), 8.46 (1H, s).

(7) 3-(Aminomethyl)-6,7-dichloro-2-isobutyl-4-pentyloxy-

1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 167-169°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{27}N_2O_2Cl_3$

Calculated: C, 54.10; H, 6.45; N, 6.64.

Found: C, 54.09; H, 6.45; N, 6.54.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.88 (6H, d, J=7.0 Hz), 0.95 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.31-1.57 (4H, m), 1.80-2.10 (3H, m), 3.91-3.99 (4H, m), 4.17 (2H, s), 7.92 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.72 (3H, bs).

Example 30

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-isopropyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6,7-dichloro-4-hydroxy-2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))

Melting point 124-125°C.

Elemental analysis for $C_{15}H_{15}NO_4Cl_2 1/2H_2O$

Calculated: C, 51.01; H, 4.57; N, 3.97.

Found: C, 51.23; H, 4.25; N, 3.86.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.45 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.62 (6H, d, J=6.6 Hz), 4.19-4.33 (1H, m), 4.47 (2H, q, J=7.1 Hz), 8.17 (1H, s), 8.46 (1H, s), 10.64 (1H, s).

(2) Ethyl 4-butoxy-6,7-dichloro-2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.46-1.59 (2H, m), 1.64 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.71-1.85 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.01-4.18 (1H, m), 4.45 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.77 (1H, s), 8.47 (1H, s).

(3) 4-Butoxy-6,7-dichloro-2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 186-187°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{19}NO_4Cl_2$

Calculated: C, 54.85; H, 5.14; N, 3.76.
Found: C, 54.90; H, 5.12; N, 3.68.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.44-1.62 (2H, m), 1.68 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.74-1.88 (2H, m), 4.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.21-4.34 (1H, m), 5.11 (1H, bs), 7.80 (1H, s), 8.51 (1H, s).

(4) 4-Butoxy-6,7-dichloro-3-hydroxymethyl-2-isopropyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 150-151°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{21}NO_3Cl_2$ 1/4H_2O
Calculated: C, 56.29; H, 5.97; N, 3.86.
Found: C, 56.53; H, 6.01; N, 3.96.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.44-1.66 (2H, m), 1.67 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.78-1.92 (2H, m), 2.04 (1H, bs), 3.85 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.64-4.74 (1H, m), 4.81 (2H, s), 7.73 (1H, s), 8.44 (1H, s).

(5) 4-Butoxy-3-chloromethyl-6,7-dichloro-2-isopropyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.05 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.51-1.66 (2H, m), 1.70 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.78-1.95 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.47-4.60 (1H, m), 4.77 (2H, s), 7.77 (1H, s), 8.46 (1H, s).

(6) 2-[(4-Butoxy-6,7-dichloro-2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 185-186°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{24}N_2O_4Cl_2$
Calculated: C, 61.61; H, 4.96; N, 5.75.
Found: C, 61.71; H, 4.89; N, 5.66.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.47 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.48-1.68 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 4.05 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.19-4.32 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.73-7.89 (5H, m), 8.43 (1H, s).

(7) Tert-butyl (4-butoxy-6,7-dichloro-2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 169.5-170°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{30}N_2O_4Cl_2$

Calculated: C, 57.77; H, 6.61; N, 6.12.

Found: C, 57.74; H, 6.76; N, 6.13.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.47 (9H, s), 1.48-1.62 (2H, m), 1.63 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.71-1.92 (2H, m), 3.81 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.41-4.52 (1H, m), 4.53 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.67 (1H, bs), 7.73 (1H, s), 8.45 (1H, s).

(8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-isopropyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 264-265°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{23}N_2O_2Cl_3$

Calculated: C, 51.86; H, 5.89; N, 7.11.

Found: C, 52.00; H, 5.70; N, 7.18.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.99 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.45-1.56 (2H, m), 1.57 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.77-1.91 (2H, m), 3.90 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.23 (2H, s), 4.36-4.49 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.85 (3H, bs).

Example 31

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-cyclopropyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 2-cyclopropyl-6,7-dichloro-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))

Melting point 119.5-120°C.

Elemental analysis for $C_{15}H_{13}NO_4Cl_2$

Calculated: C, 52.63; H, 3.83; N, 4.09.

Found: C, 52.97; H, 3.90; N, 3.78.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.62-0.70 (2H, m), 1.05-1.16 (2H, m),

1.44 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.33-3.44 (1H, m), 4.48 (2H, q, J=7.2 Hz), 8.16 (1H, s), 8.47 (1H, s), 10.58 (1H, s).

(2) Ethyl 4-butoxy-6,7-dichloro-2-cyclopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

Melting point 72.5-73.5°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{21}NO_4Cl_2$

Calculated: C, 57.30; H, 5.31; N, 3.52.

Found: C, 57.24; H, 5.24; N, 3.47.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.82-0.91 (2H, m), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.01-1.15 (2H, m), 1.44 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.43-1.60 (2H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.94 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.46 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.80 (1H, s), 8.47 (1H, s).

(3) 4-Butoxy-6,7-dichloro-2-cyclopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 198-201°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{17}NO_4Cl_2$

Calculated: C, 55.15; H, 4.68; N, 3.78.

Found: C, 55.14; H, 4.47; N, 3.73.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.85-0.94 (2H, m), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.14-1.30 (2H, m), 1.42-1.63 (2H, m), 1.75-1.89 (2H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 4.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.55 (1H, bs), 7.75 (1H, s), 8.41 (1H, s).

(4) 4-Butoxy-6,7-dichloro-2-cyclopropyl-3-hydroxymethyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))

Melting point 145-146°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{19}NO_3Cl_2$

Calculated: C, 57.32; H, 5.38; N, 3.93.

Found: C, 57.28; H, 5.17; N, 3.97.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.82-0.91 (2H, m), 1.06 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.21-1.32 (2H, m), 1.51-1.70 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 3.04 (1H, bs), 3.13-3.22 (1H, m), 3.90 (2H, t, J=6.4

Hz), 4.98 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.65 (1H, s), 8.25 (1H, s).

(5) 4-Butoxy-3-chloromethyl-6,7-dichloro-2-cyclopropyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.87-0.95 (2H, m), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.22-1.37 (2H, m), 1.50-1.69 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 3.14-3.25 (1H, m), 3.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 5.03 (2H, s), 7.76 (1H, s), 8.45 (1H, s).

(6) 2-(4-Butoxy-6,7-dichloro-2-cyclopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Melting point 197-198°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{22}N_2O_4Cl_2$

Calculated: C, 61.87; H, 4.57; N, 5.77.

Found: C, 61.93; H, 4.50; N, 5.84.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.82-0.91 (2H, m), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.26-1.37 (2H, m), 1.43-1.61 (2H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.84-2.95 (1H, m), 3.98 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.25 (2H, s), 7.69-7.84 (5H, m), 8.42 (1H, s).

(7) Tert-butyl (4-butoxy-6,7-dichloro-2-cyclopropyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 143-144°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{28}N_2O_4Cl_2$

Calculated: C, 58.03; H, 6.20; N, 6.15.

Found: C, 58.09; H, 6.33; N, 5.95.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.79-0.88 (2H, m), 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.25-1.39 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.48-1.67 (2H, m), 1.76-1.93 (2H, m), 2.97-3.08 (1H, m), 3.86 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.73 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.95 (1H, bs), 7.71 (1H, s), 838 (1H, s).

(8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-cyclopropyl-1(2H)-isoquinoline hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 238°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{21}N_2O_2Cl_3$
Calculated: C, 52.12; H, 5.40; N, 7.15.
Found: C, 51.96; H, 5.30; N, 6.99.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.84-0.92 (2H, m), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.19-1.30 (2H, m), 1.44-1.63 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 3.13-3.21 (1H, m), 3.93 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.38 (2H, bs), 7.85 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.78 (3H, bs).

Example 32

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-cyclopropylmethyl-1(2H)-isoquinoline hydrochloride

(1) Ethyl 6,7-dichloro-2-cyclopropylmethyl-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))
Melting point 109.5-110°C.
Elemental analysis for $C_{16}H_{15}NO_4Cl_2$
Calculated: C, 53.95; H, 4.24; N, 3.93.
Found: C, 54.03; H, 4.04; N, 3.95.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.32-0.54 (4H, m), 0.96-1.16 (1H, m), 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.33 (2H, d, J=6.8 Hz), 4.52 (2H, q, J=7.2 Hz), 8.23 (1H, s), 8.51 (1H, s), 11.17 (1H, s).

(2) Ethyl 4-butoxy-6,7-dichloro-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.38-0.57 (4H, m), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.16-1.26 (1H, m), 1.45 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.47-1.62 (2H, m), 1.68-1.86 (2H, m), 3.89-3.99 (4H, m), 4.47 (2H, q, J=7.4 Hz), 7.81 (1H, s), 8.51 (1H, s).

(3) 4-Butoxy-6,7-dichloro-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 150-151°C.
Elemental analysis for $C_{18}H_{19}NO_4Cl_2$

Calculated: C, 56.26; H, 4.98; N, 3.65.
Found: C, 56.45; H, 5.02; N, 3.67.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.41-0.58 (4H, m), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.20-1.33 (1H, m), 1.45-1.64 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 4.01 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.06 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.74 (1H, s), 8.46 (1H, s).

(4) 4-Butoxy-6,7-dichloro-2-cyclopropylmethyl-3-hydroxymethyl-1(2H)-isoquinoline (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 130-130.5°C.
Elemental analysis for $C_{18}H_{21}NO_3Cl_2$
Calculated: C, 58.39; H, 5.72; N, 3.78.
Found: C, 58.46; H, 5.84; N, 3.77.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.46-0.58 (4H, m), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.08-1.24 (1H, m), 1.50-1.68 (2H, m), 1.79-1.94 (2H, m), 2.33 (1H, bs), 3.88 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.19 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.83 (2H, d, J=5.6 Hz), 7.72 (1H, s), 8.42 (1H, s).

(5) 4-Butoxy-3-chloromethyl-6,7-dichloro-2-cyclopropylmethyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.44-0.62 (4H, m), 1.02-1.15 (4H, m), 1.52-1.71 (2H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 3.99 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.20 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.83 (2H, s), 7.81 (1H, s), 8.51 (1H, s).

(6) 2-(4-Butoxy-6,7-dichloro-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 162-163°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{24}N_2O_4Cl_2$
Calculated: C, 62.53; H, 4.84; N, 5.61.
Found: C, 62.64; H, 4.77; N, 5.61.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.47-0.50 (4H, m), 0.95-1.08 (4H, m), 1.43-1.62 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 3.98 (2H, t, J=6.7

Hz), 4.15 (2H, d, J=6.6 Hz), 5.05 (2H, s), 7.71-7.86 (5H, m), 8.49 (1H, s).

(7) Tert-butyl (4-butoxy-6,7-dichloro-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 141.5-142.5°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{30}N_2O_4Cl_2$

Calculated: C, 58.85; H, 6.44; N, 5.97.

Found: C, 58.84; H, 6.32; N, 6.04.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.50-0.59 (4H, m), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.08-1.28 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.53-1.68 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.08 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.52 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.87 (1H, bs), 7.74 (1H, s), 8.45 (1H, s).

(8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-cyclopropylmethyl-1(2H)-isoquinoline hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 227-228°C.

Elemental analysis for $C_{18}H_{23}N_2O_2Cl_3$

Calculated: C, 53.28; H, 5.71; N, 6.90.

Found: C, 53.18; H, 5.71; N, 6.75.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.47 (4H, d, J=6.6 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.13-1.26 (1H, m), 1.45-1.64 (2H, m), 1.78-1.92 (4H, m), 3.96 (3H, t, J=6.4 Hz), 4.06 (6H, d, J=6.6 Hz), 4.20 (2H, d, J=4.0 Hz), 7.92 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.72 (3H, bs).

Example 33

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-isopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6,7-dichloro-4-hydroxy-2-isopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))

Melting point 118-120°C.

Elemental analysis for $C_{16}H_{13}NO_4Cl_2$

Calculated: C, 54.85; H, 5.14; N, 3.76.
Found: C, 54.63; H, 5.03; N, 3.52.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.96 (6H, d, J=6.2 Hz), 1.47 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.58-1.65 (3H, m), 4.26-4.34 (2H, m), 4.52 (2H, q, J=7.2 Hz), 8.22 (1H, s), 8.51 (1H, s), 11.24 (1H, s).

(2) Ethyl 4-butoxy-6,7-dichloro-2-isopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (6H, d, J=6.2 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.39-1.86 (10H, m), 3.91-3.98 (4H, m), 4.46 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.80 (1H, s), 8.50 (1H, s).

(3) 4-Butoxy-6,7-dichloro-2-isopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 100-101°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{23}NO_4Cl_2$
Calculated: C, 57.01; H, 5.79; N, 3.50.
Found: C, 56.83; H, 5.88; N, 3.51.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94-1.03 (98H, m), .45-1.88 (7H, m), 3.99 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.04-4.11 (2H, m), 5.59 (1H, bs), 7.76 (1H, s), 8.46 (1H, s).

(4) 4-Butoxy-6,7-dichloro-3-hydroxymethyl-2-isopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 102-103.5°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{25}NO_3Cl_2$
Calculated: C, 59.07; H, 6.52; N, 3.63.
Found: C, 58.78; H, 6.64; N, 3.60.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.49-1.92 (7H, m), 2.56 (1H, bs), 3.86 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.18-4.26 (2H, m), 4.76 (2H, s), 7.69 (1H, s), 8.38 (1H, s).

(5) 4-Butoxy-3-chloromethyl-6,7-dichloro-2-isopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (6H, d, J=6.2 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.52-1.96 (7H, m), 3.98 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.10-4.25 (2H, m), 4.75 (2H, s), 7.81 (1H, s), 8.50 (1H, s).

(6) 2-[(4-Butoxy-6,7-dichloro-2-isopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Melting point 115-119°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{28}N_2O_4Cl_2$

Calculated: C, 62.92; H, 5.48; N, 5.43.

Found: C, 63.10; H, 5.30; N, 5.76.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.85 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.38-1.63 (5H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 3.99 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.07-4.15 (2H, m), 5.02 (2H, s), 7.73-7.90 (5H, m), 8.48 (1H, s).

(7) Tert-butyl (4-butoxy-6,7-dichloro-2-isopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 129-129.5°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{34}N_2O_4Cl_2$

Calculated: C, 59.38; H, 7.06; N, 5.77.

Found: C, 59.48; H, 7.32; N, 5.80.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.52-1.69 (4H, m), 1.73-1.93 (3H, m), 3.83 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.06-4.14 (2H, m), 4.47 (2H, d, J=6.4 Hz), 4.72 (1H, bs), 7.75 (1H, s), 8.47 (1H, s).

(8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-isopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 251-253°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{27}N_2O_2Cl_3$

Calculated: C, 54.10; H, 6.45; N, 6.64.

Found: C, 54.13; H, 6.44; N, 6.64.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.42-1.92 (7H, m), 3.94 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.05-4.13 (4H, m), 7.91 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.79 (3H, bs).

Example 34

3-(Aminomethyl)-6,7-dichloro-4-isobutoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6,7-dichloro-4-isobutoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.93 (9H, s), 1.08 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.04-2.19 (1H, m), 3.70 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.04 (2H, bs), 4.42 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.83 (1H, s), 8.51 (1H, s).

(2) 6,7-Dichloro-4-isobutoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 156-157°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{23}NO_4Cl_2$
Calculated: C, 57.01; H, 5.79; N, 3.50.
Found: C, 57.14; H, 5.55; N, 3.58.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.93 (9H, s), 1.10 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.11-2.24 (1H, m), 3.78 (2H, d, J=6.2 Hz), 4.21 (2H, bs), 7.76 (1H, s), 8.43 (1H, s).

(3) 6,7-Dichloro-3-hydroxymethyl-4-isobutoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 180-180.5°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{25}NO_3Cl_2$ 1/2H_2O
Calculated: C, 58.39; H, 6.58; N, 3.58.
Found: C, 58.52; H, 6.68; N, 3.57.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94 (9H, s), 1.16 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.12-2.29 (1H, m), 3.09 (1H, bs), 3.67 (2H, d, J=6.2 Hz),

4.21 (2H, bs), 4.83 (2H, bs), 7.67-7.68 (1H, m), 8.22-8.26 (1H, m).

(4) 3-Chloromethyl-6,7-dichloro-4-isobutoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 1.15 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.15-2.25 (1H, m), 3.71 (2H, d, J=6.2 Hz), 4.19 (2H, bs), 4.85 (2H, bs), 7.81 (1H, s), 8.50 (1H, s).

(5) 2-(6,7-Dichloro-1-oxo-4-isobutoxy-2-neopentyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Melting point 147-148°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{28}N_2O_4Cl_2$

Calculated: C, 62.92; H, 5.48; N, 5.43.

Found: C, 62.85; H, 5.59; N, 5.42.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.11 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.17-2.31 (1H, m), 3.76 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.03 (2H, bs), 5.05 (2H, s), 7.71-7.84 (5H, m), 8.47 (1H, s).

(6) Tert-butyl (6,7-dichloro-4-isobutoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 171-172°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{34}N_2O_4Cl_2$

Calculated: C, 59.38; H, 7.06; N, 5.77.

Found: C, 59.49; H, 6.96; N, 5.91.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 1.13 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.46 (9H, s), 2.13-2.27 (1H, m), 3.61 (2H, d, J=6.2 Hz), 4.12 (2H, bs), 4.54 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.77 (1H, bs), 7.76 (1H, s), 8.45 (1H, s).

(7) 3-(Aminomethyl)-6,7-dichloro-4-isobutoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 254-256°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{27}N_2O_2Cl_3$
Calculated: C, 54.10; H, 6.45; N, 6.64.
Found: C, 53.76; H, 6.40; N, 6.47.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.91 (9H, s), 1.10 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.14-2.27 (1H, m), 3.73 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.11 (2H, bs), 4.24 (2H, s), 7.89 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.63 (3H, bs).

Example 35

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-[3-oxo-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) tert-butyl 6,7-dichloro-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))
Melting point 114-115°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{21}NO_6Cl_2$
Calculated: C, 53.04; H, 4.92; N, 3.26.
Found: C, 53.04; H, 4.94; N, 3.16.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.66 (9H, s), 2.86-2.93 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.39-4.47 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.49 (1H, s), 11.30 (1H, s).
(2) Tert-butyl 4-butoxy-6,7-dichloro-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))
Melting point 89-90°C.
Elemental analysis for $C_{23}H_{29}NO_6Cl_2$
Calculated: C, 56.80; H, 6.01; N, 2.88.
Found: C, 56.84; H, 5.93; N, 2.92.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.48-1.61 (2H, m), 1.64 (9H, s), 1.74-1.85 (2H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.12-4.22 (4H, m), 7.80 (1H, s), 8.48 (1H, s).
(3) A solution of tert-butyl 4-butoxy-6,7-dichloro-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (2.43 g, 5 mmol) in trifluoroacetic acid (10 ml) was stirred at room

temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 4-butoxy-6,7-dichloro-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (2.06 g, 95.8%) as crystals.

Melting point 117.5-118°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{21}NO_6Cl_2$

Calculated: C, 53.04; H, 4.92; N, 3.26.

Found: C, 53.20; H, 4.83; N, 3.30.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.44-1.63 (2H, m), 1.75-1.89 (2H, m), 2.96 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.15 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.30 (2H, t, J=7.2 Hz), 5.01 (1H, bs), 7.83 (1H, s), 8.50 (1H, s).

(4) Ethyl 3-[4-butoxy-6,7-dichloro-3-hydroxymethyl-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl]propionate (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))

Melting point 122-123°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{23}NO_5Cl_2$

Calculated: C, 54.82; H, 5.57; N, 3.36.

Found: C, 54.71; H, 5.51; N, 3.37.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.23 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.49-1.67 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 2.82 (1H, bs), 2.92 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.89 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.13 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.43 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.86 (2H, s), 7.78 (1H, s), 8.44 (1H, s).

(5) Ethyl 3-[4-butoxy-3-chloromethyl-6,7-dichloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl]propionate (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.05 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.22 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.51-1.66 (2H, m), 1.70-1.95 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.96 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.11 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.42 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.95 (2H, s), 7.81 (1H, s), 8.49 (1H, s).

(6) Ethyl 3-[4-butoxy-6,7-dichloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl]propionate
Melting point 167-169°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{28}N_2O_6Cl_2$
Calculated: C, 59.46; H, 4.80; N, 5.14.
Found: C, 59.54; H, 4.66; N, 5.11.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.19 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.47-1.61 (2H, m), 1.78-1.93 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.97 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.07 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.39 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.13 (2H, s), 7.72-7.87(5H, m), 8.47 (1H, s).
(7) A mixture of ethyl 3-[4-butoxy-6,7-dichloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl]propionate (1.36 g, 2.5 mmol) in 6N hydrochloric acid (15 ml) and acetic acid (15 ml) was refluxed with stirring for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give 3-[4-butoxy-6,7-dichloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl]propionic acid (1.08 g, 83.7%) as crystals.
Melting point 196-197°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{22}N_2O_6Cl_2$ $2H_2O$
Calculated: C, 54.26; H, 4.74; N, 5.06.
Found: C, 54.32; H, 4.38; N, 5.13.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.42-1.60 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 2.76 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.94 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.41 (2H, t, J=7.1 Hz), 5.13 (2H, s), 7.73-7.86(5H, m), 8.44 (1H, s).
(8) A solution of 3-[4-butoxy-6,7-dichloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl]propionic acid (1.03 g, 2.4 mmol), pyrrolidine (0.20 ml, 2.4 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.46 g, 2.4 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (0.37 g, 2.4 mmol)

in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give 2-[[4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-2-[3-oxo-3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]-methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (0.72 g, 66.1%) as crystals.

Melting point 222-222.5°C.

Elemental analysis for $C_{29}H_{29}N_3O_5Cl_2$

Calculated: C, 61.01; H, 5.12; N, 7.37.

Found: C, 60.91; H, 5.16; N, 7.21.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.41-1.59 (2H, m), 1.74-1.92 (6H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.25-3.38(4H, m), 3.94 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.46 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.23 (2H, s), 7.70-7.85 (5H, m), 8.47 (1H, s).

(9) Tert-butyl {4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-{3-oxo-3-(1-pyrrolidinyl)propyl}-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}-methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 215-217°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{35}N_3O_5Cl_2$

Calculated: C, 57.78; H, 6.53; N, 7.77.

Found: C, 57.95; H, 6.43; N, 7.60.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.44 (9H, s), 1.51-1.62 (2H, m), 1.79-1.95 (6H, m), 2.86 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.36-3.45 (4H, m), 3.88 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.73 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.60 (2H, d, J=5.4 Hz), 5.80 (1H, bs), 7.79 (1H, s), 8.45 (1H, s).

(10) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-{3-oxo-(1-pyrrolidinyl)propyl}-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 206-206.5°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{28}N_3O_3Cl_3$ 3/2H_2O
Calculated: C, 50.06; H, 6.20; N, 8.34.
Found: C, 49.72; H, 6.02; N, 8.23.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.99 (3H, d, J=7.4 Hz), 1.45-1.63 (2H, m), 1.71-1.88 (6H, m), 2.76 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.23-3.38 (4H, m), 3.93 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.21-4.28 (4H, m), 7.91 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.79 (3H, bs).

Example 36

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
(1) Ethyl 4-butoxy-6,7-dichloro-4-hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))
Melting point 78-80°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{19}NO_6Cl_2$1/4H_2O
Calculated: C, 54.20; H, 5.22; N, 3.72.
Found: C, 54.16; H, 5.06; N, 3.61.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.47-1.58 (2H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.95 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.47 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.82 (1H, s), 8.51 (1H, s).
(2) 4-Butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 209-210°C.
Elemental analysis for $C_{15}H_{15}NO_4Cl_2$
Calculated: C, 52.34; H, 4.39; N, 4.07.
Found: C, 52.21; H, 4, 27; N, 3.78.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.49-1.60 (2H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.99 (2H, t, J=6.6 Hz), 5.03 (1H, bs), 7.83 (1H, s), 8.49 (1H, s).
(3) 4-Butoxy-6,7-dichloro-3-hydroxymethyl-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))

Melting point 146-147°C.
Elemental analysis for $C_{15}H_{17}NO_3Cl_2$
Calculated: C, 54.56; H, 5.19; N, 4.24.
Found: C, 54.32; H, 4.98; N, 4.14.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.44-1.67 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 2.52 (1H, bs), 3.71 (3H, s), 3.83 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.79 (2H, s), 7.66(1H, s), 8.38 (1H, s).
(4) 4-Butoxy-3-chloromethyl-6,7-dichloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.05 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52-1.76 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.97 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.77 (2H, s), 7.81 (1H, s), 8.51 (1H, s).
(5) 2-[(4-Butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 228-228.5°C.
Elemental analysis for $C_{23}H_{20}N_2O_4Cl_2$
Calculated: C, 60.14; H, 4.39; N, 6.10.
Found: C, 59.92; H, 4.35; N, 6.13.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.46-1.64 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 3.56 (3H, s), 4.03 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.06 (2H, s), 7.73-7.88 (5H, m), 8.48 (1H, s).
(6) Tert-butyl (4-butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 159.5-160°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{26}N_2O_4Cl_2$
Calculated: C, 55.95; H, 6.10; N, 6.52.
Found: C, 55.93; H, 6.18; N, 6.29.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.04 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.47 (9H, s), 1.49-1.63 (2H, m), 1.73-1.93 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.83 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.52 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.82 (1H, bs),

7.75 (1H, s), 8.46 (1H, s).

(7) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 251-252°C.

Elemental analysis for $C_{15}H_{19}N_2O_2Cl_3$ $1/4H_2O$

Calculated: C, 48.67; H, 5.31; N, 7.57.

Found: C, 48.69; H, 5.37; N, 7.79.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.45-1.63 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.92 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.23 (2H, s), 7.91 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.79 (3H, bs).

Example 37

3-(1-Aminoethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) To a solution of dimethyl sulfoxide (1.7 ml, 24 mmol) in tetrahydrofuran (10 mmol) was added oxalyl chloride (1.05 ml, 12 mmol) at -78°C and the obtained mixture was stirred at -78°C for 15 min. To the mixture was added 4-butoxy-6,7-dichloro-3-hydroxymethyl-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 36 (3)) (2.43 g, 5 mmol) and the obtained mixture was stirred at -78°C for 5 min. To the mixture was added triethylamine (5.6 ml, 40 mmol) and the obtained mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give 4-butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinealdehyde (2.14 g, 81.7%) as crystals.

Melting point 114-115°C.

Elemental analysis for $C_{15}H_{15}NO_3Cl_2$

Calculated: C, 54.90; H, 4.61; N, 4.27.
Found: C, 54.71; H, 4.39; N, 4.21.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.49-1.68 (2H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.96 (2H, s), 8.56 (1H, s), 10.24 (1H, s).
(2) To a solution of 4-butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinealdehyde (0.98 g, 24 mmol) in tetrahydrofuran (20 mmol) was added 3N methylmagnesium bromide tetrahydrofuran solution(1.5 ml, 4.5 mmol) at 0°C and the obtained mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give 4-butoxy-6,7-dichloro-3-(1-hydroxyethyl)-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (0.95 g, 92.2%) as crystals.
Melting point 123-123.5°C.
Elemental analysis for $C_{16}H_{19}NO_3Cl_2$
Calculated: C, 55.83; H, 5.56; N, 4.07.
Found: C, 55.81; H, 5.59; N, 3.86.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.49-1.63 (2H, m), 1.64 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.78-1.92 (2H, m), 3.26 (1H, bs), 3.70-3.84 (5H, m), 5.63 (1H, q, J=7.0 Hz), 7.59 (1H, s), 8.36 (1H, s).
(3) 4-Butoxy-3-(1-chloroethyl)-6,7-dichloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.51-1.69 (2H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 1.96 (3H, d, J=7.2 Hz), 3.83 (3H, s), 3.88-3.96 (2H, m), 5.92-6.00 (1H, m), 7.81 (1H, s), 8.50 (1H, s).
(4) 2-[1-(4-Butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)ethyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Elemental analysis for $C_{24}H_{22}N_2O_4Cl_2$
Calculated: C, 60.90; H, 4.68; N, 5.92.
Found: C, 60.76; H, 4.38; N, 5.72.
^{1}H-NMR(C DCl_3) δ:0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.41-1.52 (2H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 2.08 (3H, d, J=7.6 Hz), 3.67 (3H, s), 3.84-3.95 (1H, m), 4.05-4.16 (1H, m), 5.81 (1H, q, J=7.6 Hz), 7.72-7.87 (5H, m), 8.47 (1H, s).
(5) Tert-butyl 1-(4-butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)ethylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 118-118.5°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{28}N_2O_4Cl_2$
Calculated: C, 56.89; H, 6.37; N, 6.32.
Found: C, 57.11; H, 6.58; N, 6.13.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.43 (9H, s), 1.54 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.56-1.74 (2H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.82-4.03 (2H, m), 5.20-5.29 (1H, m), 5.57 (1H, bs), 7.72 (1H, s), 8.48 (1H, s).
(6) 3-(1-Aminoethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 224-225°C.
Elemental analysis for $C_{16}H_{21}N_2O_2Cl_3$
Calculated: C, 50.61; H, 5.57; N, 7.38.
Found: C, 50.38; H, 5.63; N, 7.28.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.44-1.62 (2H, m), 1.69 (3H, d, J=7.4 Hz), 1.81-1.92 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.92 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.95 (2H, bs), 7.87 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.87 (3H, bs).

Example 38

3-(1-Aminobutyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
(1) 4-Butoxy-6,7-dichloro-3-(1-hydroxybutyl)-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the

method similar to that in Example 37 (2))
Melting point 105.5-106°C.
Elemental analysis for $C_{18}H_{23}NO_3Cl_2$
Calculated: C, 58.07; H, 6.23; N, 3.76.
Found: C, 58.09; H, 6.53; N, 3.57.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.31-2.10 (8H, m), 2.98 (1H, bs), 3.75 (3H, s), 3.82 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.31-5.40 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.41 (1H, s).
(2) 4-Butoxy-3-(1-chlorobutyl)-6,7-dichloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.97 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.22-1.76 (4H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.17-2.35 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=6.2 Hz), 5.79 (1H, bs), 7.81 (1H, s), 8.50 (1H, s).
(3) 2-[1-(4-Butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)butyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Elemental analysis for $C_{26}H_{26}N_2O_4Cl_2$
Calculated: C, 62.28; H, 5.23; N, 5.59.
Found: C, 62.05; H, 5.02; N, 5.60.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.03 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.37-1.62 (4H, m), 1.78-1.91 (2H, m), 1.99-2.17 (1H, m), 2.89-3.08 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.75-3.93 (1H, m), 4.08-4.19 (1H, m), 5.64-5.72 (1H, m), 7.70-7.90 (5H, m), 8.47 (1H, s).
(4) Tert-butyl 1-(4-butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)butylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Elemental analysis for $C_{23}H_{32}N_2O_4Cl_2$
Calculated: C, 58.60; H, 6.84; N, 5.94.
Found: C, 58.67; H, 6.62; N, 5.82.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.87 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.07 (3H, t,

J=7.4 Hz), 1.43 (9H, s), 1.44-1.98 (8H, m), 3.74 (3H, s), 3.82-3.97 (2H, m), 5.12 (1H, bs), 5.37 (1H, bs), 7.71 (1H, s), 8.48 (1H, s).

(5) 3-(1-Aminobutyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1(2H)-isoquinoline hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 217-218°C.

Elemental analysis for $C_{18}H_{25}N_2O_2Cl_3$ 1/2H_2O

Calculated: C, 51.87; H, 6.29; N, 6.72.

Found: C, 51.66; H, 6.44; N, 6.62.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.92 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.26-1.59 (4H, m), 1.83-2.21 (4H, m), 3.59 (3H, s), 3.82-3.93 (2H, m), 4.88 (1H, bs), 7.88 (1H, s), 8.36 (1H, s), 9.06 (3H, bs).

Example 39

3-(1-Amino-3-methylbutyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) 4-Butoxy-6,7-dichloro-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 37 (2))

Melting point 121-122°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{25}NO_3Cl_2$

Calculated: C, 59.07; H, 6.52; N, 3.63.

Found: C, 59.13; H, 6.54; N, 3.51.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.02 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.50-1.67 (3H, m), 1.79-2.04 (4H, m), 2.90 (1H, bs), 3.74 (3H, s), 3.77-3.89 (2H, m), 5.39-5.46 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.41 (1H, s).

(2) 4-Butoxy-3-(1-chloro-3-methylbutyl)-6,7-dichloro-2-methyl-1(2H)-isoquinoline (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.52-1.99 (5H, m), 2.13-2.26 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 5.90 (1H, bs), 7.81(1H, s), 8.50 (1H, s).

(3) 2-[1-(4-Butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1-oxo-1,2-

dihydro-3-isoquinolinyl)-3-methylbutyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Elemental analysis for $C_{27}H_{28}N_2O_4Cl_2$
Calculated: C, 62.69; H, 5.48; N, 5.43.
Found: C, 62.92; H, 5.29; N, 5.39.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.81-1.07 (9H, m), 1.40-1.54 (2H, m), 1.63-1.92 (4H, m), 3.03-3.15 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.79-3.90 (1H, m), 4.07-4.19 (1H, m), 5.74-5.82 (1H, m), 7.72-7.85 (5H, m), 8.47 (1H, s).
(4) Tert-butyl 1-(4-butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)-3-methylbutylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Elemental analysis for $C_{24}H_{34}N_2O_4Cl_2$
Calculated: C, 59.38; H, 7.06; N, 5.77.
Found: C, 59.31; H, 6.96; N, 5.53.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.43 (9H, s), 1.46-1.69 (4H, m), 1.74-1.95 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.83-3.98 (2H, m), 5.21 (1H, bs), 5.31 (1H, bs), 7.71 (1H, s), 8.48 (1H, s).
(5) 3-(1-Amino-3-methylbutyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 212.5-213.5°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{27}N_2O_2Cl_3$
Calculated: C, 54.10; H, 6.45; N, 6.64.
Found: C, 53.92; H, 6.55; N, 6.47.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.93-0.97 (6H, m), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.42-2.18 (7H, m), 3.59 (3H, s), 3.89 (2H, bs), 5.05 (1H, bs), 7.89 (1H, s), 8.36 (1H, s), 9.18 (3H, bs).

Example 40

3-(1-Aminohexyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) 4-Butoxy-6,7-dichloro-3-(1-hydroxyhexyl)-2-methyl-1(2H)-isoquinoline (synthesized according to the method similar to that in Example 37 (2))
Melting point 95-96°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{27}NO_3Cl_2$
Calculated: C, 60.00; H, 6.80; N, 3.50.
Found: C, 59.90; H, 6.75; N, 3.45.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.87-0.93 (3H, m), 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.33-1.35 (4H, m), 1.49-2.05 (8H, m), 2.99 (1H, bs), 3.74 (3H, s), 3.81 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.28-5.38 (1H, m), 7.64 (1H, s), 8.40 (1H, s).
(2) 4-Butoxy-3-(1-chlorohexyl)-6,7-dichloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.82-0.91 (3H, m), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.22-1.39 (6H, m), 1.51-1.76 (4H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=6.2 Hz), 5.78 (1H, bs), 7.81 (1H, s), 8.50 (1H, s).
(3) 2-[1-(4-Butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)hexyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Elemental analysis for $C_{28}H_{30}N_2O_4Cl_2$
Calculated: C, 63.52; H, 5.71; N, 5.29.
Found: C, 63.25; H, 5.78; N, 5.03.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.90 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30-1.59 (8H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.97-3.04 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.80-3.92 (1H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 5.61-5.69 (1H, m), 7.72-7.85 (5H, m), 8.47 (1H, s).
(4) Tert-butyl 1-(4-butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)hexylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Elemental analysis for $C_{25}H_{36}N_2O_4Cl_2$
Calculated: C, 60.12; H, 7.26; N, 5.61.

Found: C, 59.95; H, 7.04; N, 5.53.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.88 (3H, t, J=6.0 Hz), 1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.22-1.32 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.50-1.69 (4H, m), 1.74-1.98 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.82-3.96 (2H, m), 5.10-5.12 (1H, m), 5.37 (1H, bs), 7.71 (1H, s), 8.48 (1H, s).
(5) 3-(1-Aminohexyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-methyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 199.5-200°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{29}N_2O_2Cl_3$ 1/2H_2O
Calculated: C, 54.00; H, 6.80; N, 6.30.
Found: C, 54.18; H, 6.87; N, 6.14.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.85-0.88 (3H, m), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.26-1.62 (7H, m), 1.83-2.18 (4H, m), 3.59 (3H, s), 3.81-3.92 (2H, m), 4.87 (1H, bs), 7.89 (1H, s), 8.36 (1H, s), 9.09 (3H, bs).

Example 41

3-[(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl]-N-isopropylpropanamide hydrochloride
(1) 3-[4-Butoxy-6,7-dichloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]-N-isopropylpropanamide (synthesized according to the method similar to that in Example 35 (8))
Melting point 232-232.5°C.
Elemental analysis for $C_{28}H_{29}N_3O_5Cl_2$
Calculated: C, 60.22; H, 5.23; N, 7.52.
Found: C, 59.98; H, 5.48; N, 7.41.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.05 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.44-1.59 (2H, m), 1.74-1.91 (2H, m), 2.66 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.92 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.92-4.02 (1H, m), 4.47 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.15 (2H, s), 5.76 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.70-7.86 (5H, m), 8.43 (1H, s).
(2) Tert-butyl {4-butoxy-6,7-dichloro-2-{3-

(isopropylamino)-3-oxopropyl}-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 221-221.5°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{33}N_3O_5Cl_2$
Calculated: C, 56.82; H, 6.68; N, 7.95.
Found: C, 56.72; H, 6.51; N, 7.93.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.03 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.06 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.46 (9H, s), 1.51-1.66 (2H, m), 1.74-1.94 (2H, m), 2.71 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.87 (3H, t, J=6.6 Hz), 3.94-4.08 (1H, m), 4.35 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.56 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.69 (1H, bs), 6.01 (1H, bs), 7.79 (1H, s), 8.43 (1H, s).
(3) 3-[(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl]-N-isopropylpropanamide hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 189-191°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{28}N_3O_3Cl_3 \cdot 2H_2O$
Calculated: C, 47.96; H, 6.44; N, 8.39.
Found: C, 48.07; H, 6.05; N, 8.36.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.44-1.63 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 2.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.71-3.82 (1H, m), 3.91 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.20-4.31 (4H, m), 4.84 (2H, s), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.38 (1H, s), 8.75 (3H, bs).

Example 42

3-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl}-N-phenylpropanamide hydrochloride
(1) 3-[4-Butoxy-6,7-dichloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]-N-phenylpropanamide (synthesized according to the method similar to that in Example 35 (8))
Melting point 204-206°C.
Elemental analysis for $C_{31}H_{27}N_3O_5Cl_2$

Calculated: C, 62.84; H, 4.59; N, 7.09.
Found: C, 62.46; H, 4.66; N, 7.08.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.38-1.57 (2H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.87 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.57 (2H, t, J=6.6 Hz), 5.16 (2H, s), 7.03-7.10 (1H, m), 7.23-7.31 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.69-7.85 (5H, m), 8.34 (1H, s), 8.52 (1H, s).
(2) Tert-butyl {2-(2-anilino-3-oxopropyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 219-220°C.
Elemental analysis for $C_{28}H_{33}N_3O_5Cl_2$
Calculated: C, 59.79; H, 5.91; N, 7.47.
Found: C, 59.92; H, 5.84; N, 7.42.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46 (9H, s), 1.47-1.65 (2H, m), 1.78-1.93 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.83 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.48 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.60 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.34 (1H, bs), 7.04-7.11 (1H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.72 (1H, bs).
(3) 3-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl}-N-phenylpropanamide hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 243-244°C.
Elemental analysis for $C_{23}H_{28}N_3O_3Cl_3$
Calculated: C, 55.38; H, 5.25; N, 8.42.
Found: C, 55.31; H, 5.45; N, 8.27.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.40-1.60 (2H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.84 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.31-4.34 (4H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.23-7.31 (2H, m), 7.54-7.58 (2H, m), 7.91 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.65 (3H, bs), 10.23 (1H, s).

Example 43

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-{3-oxo-3-(1,3-

thiazolidin-3-yl)propyl}-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) 2-[4-Butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-2-{3-oxo-3-(1,3-thiazolidin-3-yl)propyl}methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 35 (8))

Melting point 218-220°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{27}N_3O_5Cl_2S$ $1/4H_2O$

Calculated: C, 56.71; H, 4.67; N, 7.09.

Found: C, 56.66; H, 4.58; N, 6.92.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.42-1.60 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 2.80-2.94 (2H, m), 2.98 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.60 (1H, t, J=6.2 Hz), 3.72 (1H, t, J=6.2 Hz), 3.95 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.35-4.47 (4H, m), 5.21 (2H, s), 7.71-7.86 (5H, m), 8.46 (1H, s).

(2) Tert-butyl {4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-2-{3-oxo-3-(1,3-thiazolidin-3-yl)propyl}-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 218-218.5°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{33}N_3O_5Cl_2S$

Calculated: C, 53.71; H, 5.96; N, 7.52.

Found: C, 54.08; H, 6.20; N, 7.35.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.45 (9H, s), 1.51-1.63 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.89-3.00 (2H, m), 3.06 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.69-3.91 (4H, m), 4.38 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.46 (1H, s), 4.54 (1H, s), 4.61 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.40 (1H, bs), 7.79 (1H, s), 8.45 (1H, s).

(3) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-{3-oxo-3-(1,3-thiazolidin-3-yl)propyl}-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 206-207°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{26}N_3O_3Cl_3S$

Calculated: C, 48.54; H, 5.30; N, 8.49.

Found: C, 48.19; H, 5.19; N, 8.36.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.45-1.64 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 2.84 (2H, bs), 2.97 (1H, t, J=6.2 Hz), 3.06 (1H, t, J=6.2 Hz), 3.46 (2H, s), 3.65 (2H, q, J=6.2 Hz), 3.93 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.27 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.44 (1H, s), 4.50 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.66 (3H, bs).

Example 44

(2S)-1-[3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl]propanoyl]-2-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

(1) (2S)-1-[3-[4-Butoxy-6,7-dichloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl]propanoyl]-2-pyrrolidinecarboxamide (synthesized according to the method similar to that in Example 35 (8))

Melting point 235-236.5°C.

Elemental analysis for $C_{36}H_{36}N_4O_6Cl_2$ 1/2H_2O

Calculated: C, 57.88; H, 5.02; N, 9.00.

Found: C, 57.86; H, 4.94; N, 8.90.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.43-1.62 (2H, m), 1.69-1.99 (4H, m), 2.33-2.42 (1H, m), 2.67-2.89 (2H, m), 3.22-3.29 (2H, m), 3.98 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.35-4.49 (2H, m), 5.16 (2H, d, J=2.2 Hz), 5.37 (1H, bs), 7.06 (1H, bs), 7.72-7.86 (5H, m), 8.44 (1H, s).

(2) Tert-butyl (2-{3-[(2S)-2-(aminocarbonyl)pyrrolidinyl]-3-oxopropyl}-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 159-160°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{35}N_3O_5Cl_2$

Calculated: C, 57.78; H, 6.53; N, 7.77.

Found: C, 57.95; H, 6.43; N, 7.60.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.03 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.43 (9H, s), 1.53-1.73 (4H, m), 1.83-2.00 (4H, m), 2.33-2.42 (1H, m), 2.79-2.98 (2H, m), 3.37-3.65 (2H, m), 3.87 (2H, t, J=6.5

Hz), 4.24-4.44 (2H, m), 4.55 (2H, d, J=6.4 Hz), 5.34 (1H, bs), 5.41 (1H, bs), 7.13 (1H, bs), 7.79 (1H, s), 8.42 (1H, s).

(3) (2S)-1-[3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl]propanoyl]-2-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 185-185.5°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{29}N_4O_4Cl_3$ 1/2H_2O

Calculated: C, 49.96; H, 5.72; N, 10.59.

Found: C, 50.12; H, 5.79; N, 10.29.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.45-1.64 (2H, m), 1.72-1.99 (5H, m), 2.65-2.83 (2H, m), 3.33-3.55 (4H, m), 3.93 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.08-4.28 (4H, m), 6.94 (1H, bs), 7.35 (1H, bs), 7.92 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.72 (3H, bs).

Example 45

(2S)-1-[3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl]propanoyl]-2-pyrrolidine carbonitrile hydrochloride

(1) A solution of tert-butyl (2-{3-[(2S)-2-(aminocarbonyl)pyrrolizinyl]-3-oxopropyl}-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)-methylcarbamate (Example 44 (1)) (0.58 g, 1 mmol) and cyanuric chloride (0.54 g, 3 mmol) in N,N-dimethylformamide (50 mmol) was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give tert-butyl (4-butoxy-6,7-dichloro-2-{3-[(2S)-2-cyanopyrrolizinyl]-3-oxopropyl}-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.39 g, 69.6%) as crystals.

Melting point 181-183°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{34}N_4O_3Cl_2$
Calculated: C, 57.35; H, 6.06; N, 9.91.
Found: C, 57.16; H, 6.24; N, 9.61.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.51-1.63 (2H, m), 1.76-1.94 (2H, m), 2.11-2.32 (4H, m), 2.91 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.44-3.51 (1H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.88 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.40 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.61 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.63-4.72 (1H, m), 5.38 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.44 (1H, s).
(2) (2S)-1-[3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl]propanoyl]-2-pyrrolidine carbonitrile hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47-1.64 (2H, m), 1.71-2.19 (6H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 3.36-3.82 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.16-4.58 (5H, m), 7.93 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.64 (3H, bs).

Example 46

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
(1) Ethyl 4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))
Melting point 72-72.5°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{21}NO_4$ $1/4H_2O$
Calculated: C, 66.32; H, 7.04; N, 4.55.
Found: C, 66.40; H, 7.14; N, 4.54.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.85 (9H, s), 1.47 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.48 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.54 (2H, bs), 7.69-7.80 (2H, m), 8.13-8.18 (1H, m), 8.44-8.49 (1H, m), 10.85 (1H, s).
(2) Ethyl 4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.44-1.60 (2H, m), 1.74-1.84 (2H,

m), 3.96 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.11 (2H, bs), 4.43 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.51-7.61 (1H, m), 7.68-7.81 (2H, m), 8.43-8.47 (1H, m).

(3) 4-Butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 146-148°C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.96 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.46-1.65 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 4.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.19 (2H, bs), 5.71 (1H, bs), 7.51-7.60 (1H, m), 7.67-7.86 (2H, m), 8.41-8.45 (1H, m).

(4) 4-Butoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))

Melting point 123-124°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{27}NO_3$

Calculated: C, 70.89; H, 8.61; N, 4.35.

Found: C, 71.29; H, 8.23; N, 4.36.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.07 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.50-1.68 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.35 (1H, bs), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.22 (2H, bs), 4.89 (2H, bs), 7.42-7.50 (1H, m), 7.60-7.72 (2H, m), 8.35 (1H, d, J=8.1 Hz).

(5) 4-Butoxy-3-chloromethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52-1.69 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.18 (2H, bs), 4.90 (2H, bs), 7.50-7.58 (1H, m), 7.66-7.78 (2H, m), 8.42-8.46 (1H, m).

(6) 2-{(4-Butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Melting point 132.5-133°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{30}N_2O_4$ 1/4H_2O

Calculated: C, 71.90; H, 6.82; N, 6.21.
Found: C, 72.18; H, 6.73; N, 6.12.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.01 (9H, s), 1.45-1.60 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 4.03 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.14 (2H, bs), 5.09 (2H, s), 7.46-7.54 (1H, m), 7.64-7.83 (6H, m), 8.39-8.43 (1H, m).
(7) Tert-butyl (4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 138-139°C.
Elemental analysis for $C_{24}H_{36}N_2O_4$
Calculated: C, 69.20; H, 8.71; N, 6.73.
Found: C, 69.30; H, 8.80; N, 6.70.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.53-1.65 (2H, m), 1.76-1.94 (2H, m), 3.87 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.58 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.66 (1H, bs), 7.46-7.54 (1H, m), 7.64-7.73 (2H, m), 8.40-8.44 (1H, m).
(8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 231-232°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{29}N_2O_2Cl$
Calculated: C, 64.67; H, 8.28; N, 7.94.
Found: C, 64.61; H, 8.44; N, 7.76.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.91 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.48-1.62 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 3.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.11 (2H, bs), 4.25 (2H, bs), 7.58-7.67 (1H, m), 7.77-7.90 (2H, m), 8.27-8.30 (1H, m), 8.59 (3H, bs).

Example 47

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-(2-furylmethyl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
(1) Ethyl 6,7-dichloro-2-(2-furylmethyl)-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))

Melting point 134-135°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{13}NO_5Cl_2$
Calculated: C, 53.42; H, 3.43; N, 3.66.
Found: C, 53.84; H, 3.53; N, 3.44.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.42 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.42 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.68 (2H, s), 6.16 (1H, dd, J=0.8, 3.1 Hz), 6.27 (1H, dd, J=2.0, 3.1 Hz), 7.28 (1H, dd, J=0.8, 2.0 Hz), 8.21 (1H, s), 8.54 (1H, s), 11.11 (1H, s).
(2) Ethyl 4-butoxy-6,7-dichloro-2-(2-furylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.42-1.61 (2H, m), 1.71-1.85 (2H, m), 3.92 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.39 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.36 (2H, s), 6.28-6.32 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.81 (1H, s), 8.53 (1H, s).
(3) 4-Butoxy-6,7-dichloro-2-(2-furylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 147.5-148°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{17}NO_5Cl_2$
Calculated: C, 57.59; H, 4.83; N, 3.53.
Found: C, 57.40; H, 4.79; N, 3.37.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47-1.62 (2H, m), 1.75-1.89 (2H, m), 4.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 5.16 (1H, bs), 5.52 (2H, s), 6.28 (1H, dd, J=1.8, 3.2 Hz), 6.35 (1H, dd, J=0.8, 3.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J=0.8, 1.8 Hz), 7.82 (1H, s), 8.54 (1H, s).
(4) 4-Butoxy-6,7-dichloro-2-(2-furylmethyl)-3-hydroxymethyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 120-121°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{19}NO_5Cl_2$

Calculated: C, 57.59; H, 4.83; N, 3.53.
Found: C, 57.40; H, 4.79; N, 3.37.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.49-1.62 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.97 (2H, d, J=5.4 Hz), 5.49 (2H, s), 6.32 (1H, dd, J=1.8, 2.9 Hz), 6.40 (1H, dd, J=0.8, 2.9 Hz), 7.31 (1H, dd, J=0.8, 1.8 Hz), 7.75 (1H, s), 8.45 (1H, s).
(5) 4-Butoxy-3-chloromethyl-6,7-dichloro-2-(2-furylmethyl)-1(2H)-isoquinoline (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.55-1.79 (2H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 3.99 (2H, t, J=6.6 Hz), 5.00 (2H, s), 5.46 (2H, s), 6.31 (1H, dd, J=1.9, 3.2 Hz), 6.41 (1H, dd, J=1.1, 3.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J=1.1, 1.9 Hz), 7.81 (1H, s), 8.51 (1H, s).
(6) 2-{(4-Butoxy-6,7-dichloro-2-(2-furylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 148-149°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{22}N_2O_5Cl_2$
Calculated: C, 61.72; H, 4.22; N, 5.33.
Found: C, 61.95; H, 4.51; N, 5.47.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.45-1.63 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.15 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.05 (1H, dd, J=1.8, 3.2 Hz), 6.17 (1H, dd, J=0.8, 3.2 Hz), 6.89 (1H, dd, J=0.8, 1.8 Hz), 7.69-7.80 (4H, bs), 7.82 (1H, s), 8.49 (1H, s).
(7) Tert-butyl (4-butoxy-6,7-dichloro-2-(2-furylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 143-144°C.
Elemental analysis for $C_{24}H_{28}N_2O_5Cl_2$
Calculated: C, 58.19; H, 5.70; N, 5.65.
Found: C, 58.31; H, 5.53; N, 5.70.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46 (9H, s), 1.51-1.67 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 3.84 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.66 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.91 (1H, bs), 5.37 (2H, s), 6.30 (1H, dd, J=2.0, 3.4 Hz), 6.44 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.75 (1H, s), 8.47 (1H, s).

(8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-(2-furylmethyl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 223-224°C.

Elemental analysis for $C_{15}H_{21}N_2O_3Cl_3$

Calculated: C, 52.86; H, 4.90; N, 6.49.

Found: C, 52.55; H, 4.97; N, 6.58.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.44-1.63 (2H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 3.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.26 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=1.8, 3.2 Hz), 6.45 (1H, dd, J=1.0, 3.2 Hz), 7.61 (1H, dd, J=1.0, 1.8 Hz), 7.93 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.82 (3H, bs).

Example 48

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-(2-methoxyethyl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) ethyl 6,7-dichloro-4-hydroxy-2-(2-methoxyethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))

Melting point 110.5-111°C.

Elemental analysis for $C_{15}H_{15}NO_5Cl_2$

Calculated: C, 50.02; H, 4.20; N, 3.89.

Found: C, 49.86; H, 4.44; N, 3.76.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.46 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.30 (3H, s), 3.62 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.49 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.61 (2H, t, J=5.8 Hz), 8.22 (1H, s), 8.51 (1H, s), 10.95 (1H, s).

(2) Ethyl 4-butoxy-6,7-dichloro-2-(2-methoxyethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

Melting point 102-103°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{23}NO_5Cl_2$
Calculated: C, 54.82; H, 5.57; N, 3.36.
Found: C, 54.81; H, 5.35; N, 3.36.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.50-1.62 (2H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.63 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.26 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.45 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.82 (1H, s), 8.50 (1H, s).

(3) 4-Butoxy-6,7-dichloro-2-(2-methoxyethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 142-143°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{19}NO_5Cl_2$
Calculated: C, 52.59; H, 4.93; N, 3.61.
Found: C, 52.58; H, 4.94; N, 3.41.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.44-1.63 (2H, m), 1.74-1.89 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.85 (2H, t, J=5.3 Hz), 4.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.37-4.40 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.48 (1H, s).

(4) 4-Butoxy-6,7-dichloro-3-hydroxymethyl-2-(2-methoxyethyl)-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 122-123°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{21}NO_4Cl_2$
Calculated: C, 54.56; H, 5.66; N, 3.74.
Found: C, 54.34; H, 5.59; N, 3.57.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.50-1.69 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.83 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.96 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.38 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.46 (1H, t, J=6.4 Hz), 4.79 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.84 (1H, s), 8.47 (1H, s).

(5) 4-Butoxy-3-chloromethyl-6,7-dichloro-2-(2-methoxyethyl)-1(2H)-isoquinolinone (synthesized

according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.55-1.70 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.69 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.98 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.43 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.99 (2H, s), 7.82 (1H, s), 8.50 (1H, s).

(6) 2-{(4-Butoxy-6,7-dichloro-2-(2-methoxyethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Melting point 151-152°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{24}N_2O_5Cl_2$

Calculated: C, 59.65; H, 4.81; N, 5.57.

Found: C, 59.52; H, 4.85; N, 5.55.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.44-1.62 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.64 (2H, t, J=4.9 Hz), 3.98 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.37 (2H, t, J=4.9 Hz), 5.10 (2H, s), 7.68-7.87 (5H, m), 8.47 (1H, s).

(7) Tert-butyl {4-butoxy-6,7-dichloro-2-(2-methoxyethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 137-138°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{30}N_2O_5Cl_2$

Calculated: C, 55.82; H, 6.39; N, 5.92.

Found: C, 55.99; H, 6.33; N, 5.76.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46 (9H, s), 1.51-1.64 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.80 (2H, t, J=4.5 Hz), 3.85 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.30 (2H, t, J=4.5 Hz), 4.54 (2H, d, J=5.2 Hz), 6.15 (1H, bs), 7.80 (1H, s), 8.46 (1H, s).

(8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-2-(2-methoxyethyl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 241.5-242°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{23}N_2O_3Cl_3$
Calculated: C, 49.83; H, 5.66; N, 6.84.
Found: C, 49.80; H, 5.91; N, 6.81.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.45-1.63 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.61 (2H, d, J=4.9 Hz), 3.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.23-4.32 (4H, m), 7.91 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.68 (3H, bs).

Example 49

3-(Aminomethyl)-4-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 4-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94 (9H, s), 1.43 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.48 (3H, s), 3.71-3.75 (2H, m), 4.07-4.17 (2H, m), 4.43 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.53-7.61 (1H, m), 7.69-7.77 (1H, m), 7.93-7.97 (1H, m), 8.42-8.47 (1H, m).

(2) 4-(2-Methoxyethoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 148-149°C.
Elemental analysis for $C_{16}H_{23}NO_5$
Calculated: C, 64.85; H, 6.95; N, 4.20.
Found: C, 64.79; H, 6.96; N, 4.09.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94 (9H, s), 3.49 (3H, s), 3.76-3.81 (2H, m), 4.27-4.32 (4H, m), 7.56-7.64 (1H, m), 7.70-7.78 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J=0.8, 8.0 Hz), 8.44 (1H, dd, J=1.0, 8.0 Hz), 9.79 (1H, bs).

(3) 3-Hydroxymethyl-4-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 145-145.5°C.
Elemental analysis for $C_{16}H_{25}NO_4$
Calculated: C, 67.69; H, 7.89; N, 4.39.
Found: C, 67.54; H, 8.06; N, 4.28.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 3.45 (3H, s), 3.58 (1H, t,

J=6.8 Hz), 3.75-3.79 (2H, m), 4.14-4.18 (2H, m), 4.23 (2H, bs), 4.90 (2H, bs), 7.44-7.52 (1H, m), 7.63-7.76 (2H, m), 8.40 (1H, dd, J=0.8, 8.0 Hz).

(4) 3-Chloromethyl-4-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 3.52 (3H, s), 3.76-3.82 (2H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 4.21 (2H, bs), 4.96 (2H, bs), 7.50-7.58 (1H, m), 7.67-7.76 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=0.8, 8.0 Hz), 8.44 (1H, dd, J=0.8, 8.0 Hz).

(5) 2-{{4-(2-Methoxyethoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Melting point 145-146°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{28}N_2O_5$

Calculated: C, 68.93; H, 6.34; N, 6.18.

Found: C, 69.07; H, 6.06; N, 6.53.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 3.47 (3H, s), 3.78-3.82 (2H, m), 4.24-4.29 (2H, m), 4.31 (2H, bs), 5.12 (2H, bs), 7.45-7.54 (1H, m), 7.65-7.92 (6H, m), 8.41 (1H, dd, J=0.7, 8.1 Hz).

(6) Tert-butyl {4-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 143-144°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{34}N_2O_5$

Calculated: C, 66.00; H, 8.19; N, 6.69.

Found: C, 65.73; H, 8.14; N, 6.78.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.44 (9H, s), 3.48 (3H, s), 3.74-3.79 (2H, m), 4.07-4.12 (2H, m), 4.19 (2H, bs), 4.61 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.17 (1H, bs), 7.46-7.54 (1H, m), 7.65-7.73 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.42 (1H, dd, J=0.7, 8.2 Hz).

(7) 3-(Aminomethyl)-4-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-

1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 205-206°C.

Elemental analysis for $C_{18}H_{27}N_2O_3Cl$ $1/4H_2O$

Calculated: C, 60.16; H, 7.71; N, 7.80.

Found: C, 59.84; H, 7.52; N, 7.82.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.91 (9H, s), 1.10 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.14-2.27 (1H, m), 3.73 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.11 (2H, bs), 4.24 (2H, s), 7.89 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.63 (3H, bs).

Example 50

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-methyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 4-hydroxy-7-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))

Melting point 90-91°C.

Elemental analysis for $C_{18}H_{23}NO_4$

Calculated: C, 68.12; H, 7.30; N, 4.41.

Found: C, 67.98; H, 7.10; N, 4.22.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.84 (9H, s), 1.46 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.54 (3H, s), 4.42 (2H, bs), 4.49 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.57 (1H, dd, J=1.9, 8.0 Hz), 8.04 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.26 (1H, d, J=1.9 Hz), 10.90 (1H, s).

(2) Ethyl 4-butoxy-7-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.93 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.47-1.62 (2H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 2.51 (3H, s), 3.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.11 (2H, bs), 4.42 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.54 (1H, dd, J=1.7, 8.0 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.26 (1H, d, J=1.7 Hz).

(3) 4-Butoxy-7-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 160.5-161°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{27}NO_4$
Calculated: C, 69.54; H, 7.88; N, 4.05.
Found: C, 69.45; H, 8.10; N, 3.98.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.91 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.44-1.63 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 2.50 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.26 (2H, bs), 5.92 (1H, bs), 7.45-7.56 (2H, m), 8.13 (1H, s).
(4) 4-Butoxy-3-hydroxymethyl-7-methyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinoline (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 109-110°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{29}NO_3$
Calculated: C, 72.47; H, 8.82; N, 4.23.
Found: C, 72.18; H, 8.75; N, 4.26.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.96 (9H, s), 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.49-1.68 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.61 (1H, bs), 3.90 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.22 (2H, bs), 4.87 (2H, bs), 7.43 (1H, dd, J=1.8, 8.0 Hz), 7.56 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.09 (1H, d, J=1.8 Hz).
(5) 4-Butoxy-3-chloromethyl-7-methyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinoline (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.51-1.69 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.95 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.18 (2H, bs), 4.90 (2H, bs), 7.52 (1H, dd, J=1.8, 8.1 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.24 (1H, d, J=1.8 Hz).
(6) 2-{(4-Butoxy-7-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 174-175°C.
Elemental analysis for $C_{28}H_{32}N_2O_4$ $1/4H_2O$
Calculated: C, 72.31; H, 7.04; N, 6.02.
Found: C, 72.57; H, 7.35; N, 6.04.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz),

1.44-1.59 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 2.48 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.10 (2H, bs), 5.08 (2H, s), 7.50 (1H, dd, J=1.7, 8.3 Hz), 7.63-7.82 (5H, m), 8.22 (1H, d, J=1.7 Hz).

(7) Tert-butyl (4-butoxy-7-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 153-154°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{38}N_2O_4$

Calculated: C, 69.74; H, 8.90; N, 6.51.

Found: C, 69.65; H, 9.13; N, 6.56.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.03 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.45 (9H, s), 1.52-1.63 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.86 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.18 (2H, bs), 4.56 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.68 (1H, bs), 7.50 (1H, dd, J=1.8, 8.0 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.21 (1H, d, J=1.8 Hz).

(8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-methyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 231-233°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{31}N_2O_2Cl$

Calculated: C, 65.47; H, 8.52; N, 7.63.

Found: C, 65.44; H, 8.53; N, 7.86.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.99 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.45-1.64 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.10 (2H, bs), 4.23 (2H, d, J=5.2 Hz), 7.63-7.72 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.56 (3H, bs).

Example 51

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-methyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 4-hydroxy-6-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.84 (9H, s), 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.54 (3H, s), 4.42 (2H, bs), 4.47 (2H, q, J=7.2 Hz),

7.51 (1H, dd, J=1.9, 8.0 Hz), 7.93 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.0 Hz), 10.86 (1H, s).

(2) Ethyl 4-butoxy-6-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.47-1.60 (2H, m), 1.74-1.91 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.96 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.07 (2H, bs), 4.43 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.38 (1H, dd, J=1.0, 8.0 Hz), 7.68 (1H, d, J=1.0 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.0 Hz).

(3) 4-Butoxy-6-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 153-154°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{27}NO_4$

Calculated: C, 69.54; H, 7.88; N, 4.05.

Found: C, 69.59; H, 8.16; N, 4.06.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.91 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.48-1.65 (2H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 2.52 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.22 (2H, bs), 6.42 (1H, bs), 7.38 (1H, dd, J=1.3, 8.2 Hz), 7.45 (1H, d, J=1.3 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.2 Hz).

(4) 4-Butoxy-3-hydroxymethyl-6-methyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))

Melting point 133-134°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{29}NO_3$

Calculated: C, 72.47; H, 8.82; N, 4.23.

Found: C, 72.43; H, 8.80; N, 4.24.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.97 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.51-1.69 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.38 (1H, bs), 2.49 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.20 (2H, bs), 4.86 (2H, bs), 7.27 (1H, dd, J=1.6, 8.0 Hz), 7.45 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.0 Hz).

(5) 4-Butoxy-3-chloromethyl-6-methyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method

similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 1.05 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.56-1.71 (2H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.95 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.88 (2H, bs), 7.35 (1H, dd, J=1.8, 8.0 Hz), 7.51 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.0 Hz).
(6) 2-{(4-Butoxy-6-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 170-172°C.
Elemental analysis for $C_{28}H_{32}N_2O_4$
Calculated: C, 73.02; H, 7.00; N, 6.08.
Found: C, 72.72; H, 7.05; N, 6.25.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.50-1.65 (2H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 2.50 (3H, s), 4.03 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.06 (2H, bs), 5.08 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J=1.4, 8.2 Hz), 7.53 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.68-7.82 (4H, m), 8.29 (1H, d, J=8.2 Hz).
(7) Tert-butyl (4-butoxy-6-methyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 127-129°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{38}N_2O_4$
Calculated: C, 69.74; H, 8.90; N, 6.51.
Found: C, 69.80; H, 8.75; N, 6.46.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.45 (9H, s), 1.53-1.68 (2H, m), 1.75-1.94 (2H, m), 2.51 (3H, s), 3.87 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.56 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.65 (1H, bs), 7.32 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 7.47 (1H, d, J=1.4Hz), 8.30 (1H, d, J=8.4 Hz).
(8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-methyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 201-203°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{31}N_2O_2Cl$
Calculated: C, 65.47; H, 8.52; N, 7.63.
Found: C, 65.50; H, 8.59; N, 7.56.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.90 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.50-1.65 (2H, m), 1.78-1.91 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.09 (2H, bs), 4.23 (2H, bs), 7.31 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.55 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.58 (3H, bs).

Example 52

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-7-trifluoromethyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-7-trifluoromethyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))

Melting point 133.5-134°C.
Elemental analysis for $C_{18}H_{20}NO_4F_3$
Calculated: C, 58.22; H, 5.43; N, 3.77.
Found: C, 58.24; H, 5.48; N, 3.76.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.86 (9H, s), 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.45 (2H, bs), 4.50 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.96 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.75 (1H, d, J=1.8 Hz), 10.71 (1H, s).

(2) Ethyl 4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-7-trifluoromethyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.45 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52-1.63 (2H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.09 (2H, bs), 4.45 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.90-7.94 (2H, m), 8.73-8.75 (1H, m).

(3) 4-Butoxy-2-neopentyl-1-oxo-7-trifluoromethyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 169-170°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{24}NO_4F_3$
Calculated: C, 60.14; H, 6.06; N, 3.51.
Found: C, 60.17; H, 5.94; N, 3.45.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45-1.64 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 4.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.26 (2H, bs), 5.02 (1H, bs), 7.84-7.95 (2H, m), 8.70 (1H, s).
(4) 4-Butoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-7-trifluoromethyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 98-99°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{26}NO_3F_3$ 1/4H_2O
Calculated: C, 61.31; H, 6.85; N, 3.59.
Found: C, 61.54; H, 6.83; N, 3.79.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (9H, s), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.51-1.70 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 3.02 (1H, bs), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.25 (2H, bs), 4.89 (2H, bs), 7.70-7.75 (2H, m), 8.45 (1H, s).
(5) 4-Butoxy-3-chloromethyl-2-neopentyl-7-trifluoromethyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.52-1.76 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.22 (2H, bs), 4.89 (2H, bs), 7.83-7.93 (2H, m), 8.72-8.74 (1H, m).
(6) 2-{(4-Butoxy-2-neopentyl-1-oxo-7-trifluoromethyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 132-133°C.
Elemental analysis for $C_{28}H_{29}N_2O_4F_3$
Calculated: C, 65.36; H, 5.68; N, 5.44.
Found: C, 65.34; H, 5.38; N, 5.49.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.02 (9H, s),

1.46-1.62 (2H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.05 (2H, bs), 5.09 (2H, s), 7.70-7.86 (6H, m), 8.70 (1H, s).

(7) Tert-butyl (4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-7-trifluoromethyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Elemental analysis for $C_{25}H_{35}N_2O_4F_3$

Calculated: C, 61.97; H, 7.28; N, 5.78.

Found: C, 61.86; H, 7.38; N, 5.73.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.46 (9H, s), 1.53-1.68 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 3.87 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.59 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.82 (1H, bs), 7.77-7.88 (2H, m), 8.66(1H, d, J=0.6 Hz).

(8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-7-trifluoromethyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 224-225°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{28}N_2O_2ClF_3$

Calculated: C, 57.07; H, 6.71; N, 6.66.

Found: C, 56.77; H, 6.69; N, 6.73.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.92 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.50-1.61 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.15 (2H, bs), 4.29 (2H, bs), 8.00 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.17 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.52 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.66 (3H, bs).

Example 53

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-6-trifluoromethyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-6-trifluoromethyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.86 (9H, s), 1.49 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.46 (2H, bs), 4.51 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.89 (1H, dd,

J=2.0, 8.4 Hz), 8.43 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 10.79 (1H, s).

(2) Ethyl 4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-6-trifluoromethyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.49-1.66 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 3.98 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.11 (2H, bs), 4.46 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.78 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.57 (1H, d, J=8.4 Hz).

(3) 4-Butoxy-2-neopentyl-1-oxo-6-trifluoromethyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 164-166°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{24}NO_4F_3$

Calculated: C, 60.14; H, 6.06; N, 3.51.

Found: C, 60.15; H, 5.86; N, 3.43.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.48-1.66 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 4.04 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.28 (2H, bs), 5.01 (1H, bs), 7.79 (1H, dd, J=1.4, 8.6 Hz), 8.00 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.54 (1H, d, J=8.6 Hz).

(4) 4-Butoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-6-trifluoromethyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))

Melting point 107-108°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{26}NO_3F_3$

Calculated: C, 62.33; H, 6.80; N, 3.63.

Found: C, 62.31; H, 6.74; N, 3.74.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.97 (9H, s), 1.08 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.52-1.71 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 2.48 (1H, bs), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.23 (2H, bs), 4.89 (2H, bs), 7.63 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.94 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=8.5 Hz).

(5) 4-Butoxy-3-chloromethyl-2-neopentyl-6-trifluoromethyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.54-1.72 (2H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.22 (2H, bs), 4.89 (2H, bs), 7.74 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 8.02 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.55 (1H, d, J=8.6 Hz).

(6) 2-{(4-Butoxy-2-neopentyl-1-oxo-6-trifluoromethyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Melting point 123-124°C.

Elemental analysis for $C_{28}H_{29}N_2O_4F_3$

Calculated: C, 65.36; H, 5.68; N, 5.44.

Found: C, 65.44; H, 5.77; N, 5.48.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.48-1.67 (2H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 4.04 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.07 (2H, bs), 5.09 (2H, s), 7.67-7.84 (5H, m), 8.03 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=8.4 Hz).

(7) Tert-butyl (4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-6-trifluoromethyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 153-154°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{35}N_2O_4F_3$

Calculated: C, 61.97; H, 7.28; N, 5.78.

Found: C, 61.71; H, 7.09; N, 5.75.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.51-1.70 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.59 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.73 (1H, bs), 7.69 (1H, dd, J=1.6, 8.2 Hz), 7.96 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.52 (1H, d, J=8.2 Hz).

(8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-6-trifluoromethyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in

Example 1 (7))
Melting point 206-208°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{28}N_2O_2ClF_3$ 1/2H_2O
Calculated: C, 55.88; H, 6.80; N, 6.52.
Found: C, 55.71; H, 6.58; N, 6.19.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.92 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.52-1.64 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 3.97 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.29 (2H, bs), 7.94 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.00 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.61 (3H, bs).

Example 54

Methyl 3-{2-{3-(aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl}ethylcarbamate hydrochloride

(1) A solution of 3-[4-butoxy-6,7-dichloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl]propionic acid (0.78 g, 1.5 mmol), diphenylphosphoryl azide (0.39 ml, 1.8 mmol) and triethylamine (0.25 ml, 1.8 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (20 ml) and the mixture was refluxed with stirring. To the obtained mixture was added methanol (1 ml) and the mixture was refluxed with stirring for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give methyl 2-[4-butoxy-6,7-dichloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl]ethylcarbamate (0.30 g, 36.6%) as crystals.
Melting point 241-243°C.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.43-1.58 (2H,

m), 1.72-1.91 (2H, m), 3.51(2H, q, J=6.6 Hz), 3.61 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.45 (2H, t, J=6.6 Hz), 5.07 (2H, s), 5.47 (1H, bs), 7.71-7.88 (5H, m), 8.47 (1H, s).

(2) Methyl 2-{4-butoxy-3-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}methyl}-6,7-dichloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl}ethylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 185.5-186°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{31}N_3O_6Cl_2$

Calculated: C, 53.49; H, 6.05; N, 8.14.

Found: C, 53.64; H, 6.11; N, 8.30.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46 (9H, s), 1.52-1.67 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 3.54 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.59 (3H, s), 3.85 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.29 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.52 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.34 (1H, s), 5.51 (1H, bs), 7.78 (1H, s), 8.46 (1H, s).

(3) Methyl 3-{2-{3-(aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl}ethylcarbamate hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 230-231°C.

Elemental analysis for $C_{18}H_{24}N_3O_4Cl_3$

Calculated: C, 47.75; H, 5.34; N, 9.28.

Found: C, 47.47; H, 5.47; N, 9.10.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.45-1.63 (2H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 3.29 (2H, q, J=6.4 Hz), 3.47 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.12 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.23 (2H, d, J=4.4 Hz), 7.44 (1H, bs), 7.93 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.72 (3H, bs).

Example 55

N-{2-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl}ethyl}-1-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

(1) N-{2-{4-Butoxy-6,7-dichloro-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl}ethyl}-1-pyrrolidinecarboxamide

(synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 197-198°C.
Elemental analysis for $C_{29}H_{30}N_4O_5Cl_2$ $1/2H_2O$
Calculated: C, 58.59; H, 5.26; N, 9.42.
Found: C, 58.58; H, 5.54; N, 9.32.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.38-1.57 (2H, m), 1.76-1.89 (6H, m), 3.23-3.30 (4H, m), 3.56 (2H, q, J=6.6 Hz), 3.89 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.53 (2H, t, J=6.6 Hz), 5.08 (1H, bs), 5.12 (2H, s), 7.70-7.85 (5H, m), 8.47 (1H, s).
(2) Tert-butyl {4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-2-{2-(1-pyrrolidinylcarbonyl)amino}ethyl}-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 161-162°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{36}N_4O_5Cl_2$
Calculated: C, 56.22; H, 6.53; N, 10.09.
Found: C, 56.61; H, 6.24; N, 9.99.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.45 (9H, s), 1.52-1.66 (2H, m), 1.80-1.91 (8H, m), 3.17-3.24 (4H, m), 3.61 (2H, q, J=6.3 Hz), 3.88 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.32 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.53 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.09 (1H, bs), 6.07 (1H, bs), 7.81 (1H, s), 8.44 (1H, s).
(3) N-{2-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dichloro-1-oxo-2(1H)-isoquinolinyl}ethyl}-1-pyrrolidinecarboxylic acid hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 190-192°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{29}N_4O_3Cl_3$ $3/2H_2O$
Calculated: C, 48.61; H, 6.17; N, 10.80.
Found: C, 48.85; H, 6.06; N, 10.81.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.48-1.63 (2H, m), 1.79-1.91 (6H, m), 3.16-3.28 (6H, m), 3.92 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.09 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.31 (2H, bs), 6.80 (1H, bs), 7.92 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.95 (3H, bs).

Example 56

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentylbenzo{g}isoquinolin-1(2H)-one hydrochloride

(1) Ethyl 4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydrobenzo-{g}isoquinoline-3-carboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))

Melting point 140-141.5°C.

Elemental analysis for $C_{21}H_{23}NO_4$

Calculated: C, 71.37; H, 6.56; N, 3.96.

Found: C, 71.08; H, 6.36; N, 3.72.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.87 (9H, s), 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.50 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.55 (2H, bs), 7.59-7.69 (2H, m), 8.05-8.12 (2H, m), 8.67 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.11 (1H, s).

(2) Ethyl 4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydrobenzo{g}isoquinoline-3-carboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.96 (9H, s), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.48 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.55-1.66 (2H, m), 1.74-1.95 (2H, m), 4.06 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.11 (2H, bs), 4.46 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.52-7.67 (2H, m), 7.98-8.09 (2H, m), 8.24 (1H, s), 9.05 (1H, s).

(3) 4-Butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydrobenzo{g}isoquinoline-3-carboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3)).

Melting point 203-205°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{27}NO_4$

Calculated: C, 72.42; H, 7.13; N, 3.67.

Found: C, 72.39; H, 7.05; N, 3.53.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94 (9H, s), 1.03 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.48-1.66 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 4.06 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.28 (2H, bs), 7.55-7.67 (2H, m), 7.74-7.82 (2H, m), 8.03-8.08 (1H, m), 8.89 (1H, s).

(4) 4-Butoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-

benzo{g}isoquinolin-1(2H)-one (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 147-148°C.
Elemental analysis for $C_{23}H_{29}NO_3$
Calculated: C, 75.17; H, 7.95; N, 3.81.
Found: C, 75.12; H, 8.10; N, 3.65.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 1.08 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.56-1.75 (2H, m), 1.86-1.99 (2H, m), 2.73 (1H, bs), 3.97 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.25 (2H, bs), 4.92 (2H, bs), 7.45-7.57 (2H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 7.91 (1H, s), 7.94-7.99 (1H, m), 8.85 (1H, s).
(5) 4-Butoxy-3-chloromethyl-2-neopentyl-benzo{g}isoquinolin-1(2H)-one (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.08 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.57-1.76 (2H, m), 1.89-2.02 (2H, m), 4.05 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.21 (2H, bs), 4.95 (2H, bs), 7.50-7.66 (2H, m), 7.98-8.09 (2H, m), 8.20 (1H, s), 9.04 (1H, s).
(6) 2-{(4-Butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydrobenzo{g}-isoquinolin-3-yl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 244-245°C.
Elemental analysis for $C_{31}H_{32}N_2O_4$
Calculated: C, 74.98; H, 6.50; N, 5.64.
Found: C, 74.73; H, 6.58; N, 5.60.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.02 (9H, s), 1.05 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.53-1.71 (2H, m), 1.90-2.04 (2H, m), 4.12 (2H, bs), 4.15 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.14 (2H, s), 7.48-7.64 (2H, m), 7.68-7.83 (4H, m), 7.96-8.06 (2H, m), 8.21 (1H, s), 9.01 (1H, s).
(7) Tert-butyl (4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydrobenzo{g}isoquinolin-3-yl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (9H, s), 1.07 (3H, t, J=7.3 Hz),

1.47 (9H, s), 1.50-1.73 (2H, m), 1.87-2.01 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.62 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.73 (1H, bs), 7.48-7.64 (2H, m), 7.94-8.06 (2H, m), 8.11 (1H, s), 9.00 (1H, s).

(8) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentylbenzo{g}isoquinolin-1(2H)-one hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 231-232°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{31}N_2O_2Cl$

Calculated: C, 68.55; H, 7.55; N, 6.95.

Found: C, 68.30; H, 7.80; N, 7.02.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.93 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.56-1.67 (2H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 4.05 (2H, bs), 4.14 (2H, bs), 4.30 (2H, bs), 7.64-7.75 (2H, m), 8.19-8.27 (2H, m), 8.32 (1H, s), 8.63 (3H, bs), 8.99 (1H, s).

Example 57

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-methoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-butyl 4-hydroxy-2-neopentyl-6-fluoro-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinoline-3-carboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))

Melting point 130-131°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{24}NO_4F$

Calculated: C, 65.31; H, 6.92; N, 4.01.

Found: C, 65.32; H, 7.19; N, 3.92.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.86 (9H, s), 1.65 (9H, s), 4.51 (2H, bs), 7.30-7.40 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J=2.6, 9.0 Hz), 8.46 (1H, dd, J=5.4, 9.0 Hz), 10.68 (1H, s).

(2) Tert-butyl 4-butoxy-2-neopentyl-6-fluoro-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinoline-3-carboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.97 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.49-1.60 (2H, m), 1.63 (9H, s), 1.73-1.86 (2H, m), 3.96

(2H, t, J=6.6 Hz), 4.00 (2H, bs), 7.18-7.27 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J=2.4, 9.4 Hz), 8.43 (1H, dd, J=5.4, 8.8 Hz).

(3) A solution of tert-butyl 4-butoxy-2-neopentyl-6-fluoro-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinoline-3-carboxylate (6.08 g, 15 mmol) in trifluoroacetic acid (20 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give 4-butoxy-2-neopentyl-6-fluoro-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinoline-3-carboxylic acid (4.98 g, 95.0%) as crystals.

Melting point 141-142°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{24}NO_4F$

Calculated: C, 65.31; H, 6.92; N, 4.01.

Found: C, 65.38; H, 6.86; N, 3.90.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.48-1.60 (2H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.23 (2H, bs), 7.23-7.38 (2H, m), 8.43 (1H, dd, J=5.5, 9.1 Hz).

(4) A solution (8.68 g, 45 mmol) of 4-butoxy-2-neopentyl-6-fluoro-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinoline-3-carboxylic acid (1.05 g, 3 mmol) and 20% sodium methoxide in methanol was refluxed under heating for 6 h. The reaction mixture was poured into water, and, after making the mixture acidic with 1N hydrochloric acid, extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from tetrahydrofuran - diethyl ether to give 4-butoxy-6-methoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinoline-3-carboxylic acid (0.96 g, 88.9%) as crystals.

Melting point 194-196°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{27}NO_5$

Calculated: C, 66.46; H, 7.53; N, 3.88.

Found: C, 66.39; H, 7.45; N, 3.88.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.91 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.51-1.62 (2H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.13 (2H, bs), 6.91 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8 Hz).
(5) 4-Butoxy-3-hydroxymethyl-6-methoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 124-125°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{29}NO_4$
Calculated: C, 69.14; H, 8.41; N, 4.03.
Found: C, 69.06; H, 8.41; N, 3.96.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.56-1.67 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 3.01 (1H, bs), 3.89 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.90 (3H, s), 4.17 (2H, bs), 4.85 (2H, bs), 6.94-6.98 (2H, m), 8.15-8.21 (1H, m).
(6) 4-Butoxy-3-chloromethyl-6-methoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.53-1.71 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.96 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.24 (2H, bs), 4.88 (2H, bs), 7.07-7.30 (2H, m), 8.33-8.38 (1H, m).
(7) 2-{(4-Butoxy-6-methoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 145-146°C.
Elemental analysis for $C_{28}H_{32}N_2O_5$
Calculated: C, 70.57; H, 6.77; N, 5.88.
Found: C, 70.60; H, 6.83; N, 5.93.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.51-1.66 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.03 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.24 (2H, bs), 5.07 (2H, bs), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.11 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.63-7.83 (4H, m), 8.32 (1H, d, J=8.8 Hz).

(8) Tert-butyl (4-butoxy-6-methoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 138.5-139°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{38}N_2O_5$

Calculated: C, 67.24; H, 8.58; N, 6.27.

Found: C, 67.31; H, 8.85; N, 6.43.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.51-1.64 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 3.87 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.93 (3H, s), 4.11 (2H, bs), 4.56 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.68 (1H, bs), 7.03-7.09 (2H, m), 8.33 (1H, d, J=9.6 Hz).

(9) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-methoxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 172-174°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{31}N_2O_3Cl$ 1/4H_2O

Calculated: C, 62.00; H, 8.20; N, 7.23.

Found: C, 61.90; H, 8.11; N, 7.35.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.90 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52-1.64 (2H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.08 (2H, bs), 4.23 (2H, bs), 7.09 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.59 (3H, bs).

Example 58

3-(Aminomethyl)-6-benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) 6-Benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinoline-3-carboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 57 (4))

Melting point 163-164°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{31}NO_5$

Calculated: C, 71.37; H, 7.14; N, 3.20.

Found: C, 71.13; H, 7.10; N, 2.94.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.89 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.41-1.59 (2H, m), 1.69-1.84 (2H, m), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.13 (2H, bs), 5.17 (2H, s), 7.01 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.33-7.44 (5H, m), 8.22 (1H, d, J=9.0 Hz).

(2) 6-Benzyloxy-4-butoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))

Melting point 95-95.5°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{33}NO_4$

Calculated: C, 73.73; H, 7.85; N, 3.31.

Found: C, 73.44; H, 7.77; N, 3.38.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45-1.64 (2H, m), 1.73-1.86 (2H, m), 2.57 (1H, bs), 3.80 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.18 (2H, bs), 4.84 (2H, bs), 5.18 (2H, s), 7.06-7.11 (2H, m), 7.31-7.47 (5H, m), 8.23 (1H, d, J=8.0 Hz).

(3) 6-Benzyloxy-4-butoxy-3-chloromethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.97 (9H, s), 1.03 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.46-1.65 (2H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 3.84 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.86 (2H, bs), 5.21 (2H, s), 7.12-7.48 (7H, m), 8.36 (1H, d, J=9.2 Hz).

(4) 2-{(6-Benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Elemental analysis for $C_{34}H_{36}N_2O_5$ $1/2H_2O$

Calculated: C, 72.71; H, 6.64; N, 4.99.

Found: C, 72.74; H, 6.42; N, 5.26.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.00 (9H, s), 1.39-1.58 (2H, m), 1.64-1.89 (2H, m), 3.92 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.10 (2H, bs), 5.06 (2H, bs), 5.20 (2H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.31-7.47 (5H, m), 7.70-7.90 (4H, m), 8.30-8.35 (1H, m).

(5) Tert-butyl (6-benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 114-115°C.

Elemental analysis for $C_{31}H_{42}N_2O_5$

Calculated: C, 71.42; H, 8.10; N, 5.36.

Found: C, 71.34; H, 8.40; N, 5.39.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.46-1.59 (2H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 3.76 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.11 (2H, bs), 4.54 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.66 (1H, bs), 5.21 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 8.33 (1H, d, J=8.8 Hz).

(6) 3-(Aminomethyl)-6-benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 234-236°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{35}N_2O_3Cl$

Calculated: C, 68.03; H, 7.69; N, 6.10.

Found: C, 67.96; H, 7.64; N, 5.93.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.89 (9H, s), 0.98 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.45-1.56 (2H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 3.84 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.07 (2H, bs), 4.21 (2H, bs), 5.33 (2H, bs), 7.11 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.27 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.34-7.50 (5H, m), 8.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.52 (3H, bs).

Example 59

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-hydroxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A suspension of tert-butyl (6-benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (2.61 g, 5 mmol) and 5% palladium carbon (1.5 g) in tetrahydrofuran (10 ml) and ethanol (10 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 2 h. After filtering off 5%

palladium carbon, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give tert-butyl (4-butoxy-6-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)-methylcarbamate (4.98 g, 95.0%) as crystals.
Melting point 195.5-197°C.
Elemental analysis for $C_{24}H_{36}N_2O_5$
Calculated: C, 66.64; H, 8.39; N, 6.48.
Found: C, 66.57; H, 8.58; N, 6.49.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.96 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.99 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.46-1.55 (2H, m), 1.72-1.81 (2H, m), 3.82 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.11 (2H, bs), 4.56 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.78 (1H, bs), 7.06-7.11 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.79 (1H, bs).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-hydroxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 264-266°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{29}N_2O_3Cl$ $1/4H_2O$
Calculated: C, 61.11; H, 7.96; N, 7.50.
Found: C, 61.22; H, 7.77; N, 7.56.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.89 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.50-1.61 (2H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.05 (2H, bs), 4.20 (2H, bs), 7.03-7.08 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.50 (1H, s), 10.67 (1H, bs).

Example 60

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-6-propoxy-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A solution of tert-butyl (4-butoxy-6-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.52 g, 1.2 mmol), 1-bromopropane (0.16 ml, 1.2 mmol) and potassium carbonate (0.16 g, 1.2 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl

acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl (4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-6-propoxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.50 g, 89.3%) as an amorphous.

Elemental analysis for $C_{27}H_{42}N_2O_5$ 1/4H_2O

Calculated: C, 67.68; H, 8.94; N, 5.85.

Found: C, 67.87; H, 8.89; N, 5.95.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.08 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.50-1.65 (2H, m), 1.79-1.93 (4H, m), 3.83 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.01 (2H, bs), 4.04 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.55 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.67 (1H, bs), 7.02-7.08 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=9.6 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-6-propoxy-1(2H)-1-oxo-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 202-204°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{35}N_2O_3Cl$

Calculated: C, 64.29; H, 8.58; N, 6.82.

Found: C, 64.05; H, 8.29; N, 6.64.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.90 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.53-1.63 (2H, m), 1.72-1.86 (4H, m), 3.94 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.07 (2H, bs), 4.10 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.23 (2H, bs), 7.07 (1H, d, J=2.5Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.51 (3H, bs).

Example 61

3-(Aminomethyl)-4,6-dibutoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-butyl (4,6-dibutoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 60 (1))

Elemental analysis for $C_{28}H_{44}N_2O_5$
Calculated: C, 68.82; H, 9.08; N, 5.73.
Found: C, 68.66; H, 8.87; N, 5.54.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.45 (9H, s), 1.51-1.64 (4H, m), 1.77-1.90 (4H, m), 3.86 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.08 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.56 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.67 (1H, bs), 7.02-7.08 (2H, m), 8.32 (1H, d, J=9.4 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-4,6-dibutoxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 184-186°C.
Elemental analysis for $C_{23}H_{37}N_2O_3Cl$ 3/4H_2O
Calculated: C, 63.00; H, 8.85; N, 6.39.
Found: C, 62.85; H, 8.88; N, 6.14.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.90 (9H, s), 0.96 (3H, t, J=7.8 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.42-1.60 (4H, m), 1.63-1.92 (4H, m), 3.94 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.11 (2H, bs), 4.15 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.23 (2H, bs), 7.07 (1H, d, J=2.4Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.57 (3H, bs).

Example 62
3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-butyl {4-butoxy-6-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 60 (1))
Elemental analysis for $C_{27}H_{42}N_2O_6$
Calculated: C, 66.10; H, 8.63; N, 5.71.
Found: C, 66.22; H, 8.59; N, 5.41.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.52-1.64 (2H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.80-3.88 (4H, m), 4.20 (2H, bs), 4.22-4.25 (2H, m), 4.55 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.66 (1H, bs), 7.08-7.13 (2H, m), 8.30-8.35 (1H, m).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(2-methoxyethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 188-189°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{35}N_2O_4Cl$

Calculated: C, 61.89; H, 8.26; N, 6.56.

Found: C, 61.55; H, 8.34; N, 6.59.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.90 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.51-1.62 (2H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.71-3.75 (2H, m), 3.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.07 (2H, bs), 4.25-4.30 (4H, m), 7.09 (1H, d, J=2.4Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.55 (3H, bs).

Example 63

3-(Aminomethyl)-7-benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A solution of 5-benzyloxy-2-(ethoxycarbonyl)benzoic acid (21.86 g, 120 mmol), ethyl 2-(neopentylamino)acetate (20.79 g, 120 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (28.76 g, 150 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (22.97 g, 150 mmol) in N,N-dimethylformamide (200 ml) was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in N,N-dimethylformamide (300 ml), and potassium carbonate (33.17 g, 240 mmol) and benzyl bromide (35.7 ml, 300 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethanol (50 ml) and 20% sodium ethoxide ethanol solution (34.04 g, 100

mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid (150 ml) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography and the component eluted earlier was concentrated to give ethyl 7-benzyloxy-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate as an oil. To a solution of the obtained ethyl 7-benzyloxy-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (3.26 g, 8 mmol), 1-butanol (1.1 ml, 12 mmol) and tributylphosphine (4.0 ml, 16 mmol) in tetrahydrofuran (30 ml) was added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (4.04 g, 16 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 7-benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (3.61 g, 97.0%) as an oil.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.43 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.51-1.66 (2H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 3.94 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.42 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.20 (2H, bs), 7.34-7.50 (6H, m), 7.73 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.96 (1H, d, J=2.6 Hz).

(2) 7-Benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinoline-3-carboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 57 (4))

Elemental analysis for $C_{26}H_{31}NO_5$

Calculated: C, 71.37; H, 7.14; N, 3.20.

Found: C, 71.11; H, 7.35; N, 3.08.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.91 (9H, s), 0.95 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.44-1.59 (2H, m), 1.74-1.89 (2H, m), 4.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.35 (2H, bs), 5.20 (2H, s), 7.31-7.51 (6H, m), 7.60 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J=2.6 Hz).

(3) 7-Benzyloxy-4-butoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 156.5-157°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{33}NO_4$
Calculated: C, 73.73; H, 7.85; N, 3.31.
Found: C, 73.76; H, 7.62; N, 3.42.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.47-1.64 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 2.57 (1H, bs), 3.87 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.23 (2H, bs), 4.86 (2H, bs), 5.17 (2H, s), 7.25-7.51 (6H, m), 7.59 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.2 Hz).
(4) 7-Benzyloxy-4-butoxy-3-chloromethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5)).
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.54-1.69 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 3.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.17 (2H, bs), 4.90 (2H, bs), 5.20 (2H, s), 7.33-7.50 (6H, m), 7.69 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.96 (1H, d, J=2.4 Hz).
(5) 2-{(7-Benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 120-121°C.
Elemental analysis for $C_{34}H_{36}N_2O_5$
Calculated: C, 73.89; H, 6.57; N, 5.07.
Found: C, 73.77; H, 6.28; N, 5.29.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.02 (9H, s), 1.44-1.62 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.06 (2H, bs), 5.08 (2H, bs), 5.18 (2H, s), 7.30-7.50 (6H, m), 7.67-7.90 (5H, m), 7.93 (1H, d, J=2.6 Hz).
(6) Tert-butyl (7-benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 122-123°C.
Elemental analysis for $C_{31}H_{42}N_2O_5$
Calculated: C, 71.42; H, 8.10; N, 5.36.
Found: C, 71.31; H, 8.19; N, 5.39.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.45 (9H, s), 1.46-1.64 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.17 (2H, bs), 4.56 (2H, t, J=5.2 Hz), 4.65 (1H, bs), 5.19 (2H, s), 7.30-7.50 (6H, m), 7.64 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.6 Hz).

(7) 3-(Aminomethyl)-7-benzyloxy-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isoquinoline hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 202-204°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{35}N_2O_3Cl$ H_2O
Calculated: C, 65.46; H, 7.82; N, 5.87.
Found: C, 65.57; H, 7.47; N, 5.49.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.91 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.48-1.60 (2H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 3.92 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.08 (2H, bs), 4.23 (2H, bs), 5.27 (2H, s), 7.31-7.55 (6H, m), 7.74 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.51-(3H, bs).

Example 64

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-hydroxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-butyl (4-butoxy-7-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 59 (1))
Melting point 237-238°C.
Elemental analysis for $C_{24}H_{36}N_2O_5$
Calculated: C, 66.64; H, 8.39; N, 6.48.
Found: C, 66.54; H, 8.41; N, 6.36.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.88 (9H, s), 0.96 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.40 (2H, m), 1.44-1.59 (9H, s), 1.40-1.55 (2H, m), 1.69-1.79 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.94 (2H, bs),

4.39 (2H, d, J=4.8 Hz), 7.21 (1H, bs), 7.24 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.4 Hz), 10.15 (1H, s).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-hydroxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 238-239°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{29}N_2O_3Cl$

Calculated: C, 61.86; H, 7.92; N, 7.59.

Found: C, 61.80; H, 7.84; N, 7.52.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.89 (9H, s), 0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.44-1.63 (2H, m), 1.75-1.89 (2H, m), 3.91 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.08 (2H, bs), 4.20 (2H, bs), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.43 (3H, bs), 10.33 (1H, s).

Example 65

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-methoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-butyl (4-butoxy-7-methoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 60 (1))

Melting point 171-172°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{38}N_2O_5$ 1/4H_2O

Calculated: C, 66.57; H, 8.60; N, 6.21.

Found: C, 66.65; H, 8.77; N, 6.15.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.51-1.66 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.93 (3H, s), 4.14 (2H, bs), 4.56 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.66 (1H, bs), 7.28 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.6 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-methoxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 210-212°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{31}N_2O_3Cl$
Calculated: C, 62.00; H, 8.20; N, 7.23.
Found: C, 61.97; H, 8.07; N, 7.28.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.91 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.45-1.64 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.92 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.10 (2H, bs), 4.23 (2H, bs), 7.45 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.52 (3H, bs).

Example 66

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-ethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-butyl (4-butoxy-7-ethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 60 (1))
Melting point 140-142°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{40}N_2O_5$
Calculated: C, 67.80; H, 8.75; N, 6.08.
Found: C, 67.57; H, 8.51; N, 6.10.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.44 (9H, s), 1.45 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.49-1.67 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 3.85 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.11 (2H, bs), 4.16 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.56 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.65 (1H, bs), 7.27 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.4 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-7-ethoxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Elemental analysis for $C_{21}H_{33}N_2O_3Cl$ $1/2H_2O$
Calculated: C, 62.13; H, 8.44; N, 6.90.
Found: C, 62.21; H, 8.40; N, 7.15.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.91 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.38 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.49-1.60 (2H, m), 1.69-1.92 (2H, m), 3.92 (2H, bs), 4.12-4.22 (6H, m), 7.44 (1H, dd,

J=2.6, 8.8 Hz), 7.62-7.75 (2H, m), 8.54 (3H, bs).

Example 67

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-7-propoxy-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-butyl (4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-7-propoxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 60 (1))

Melting point 143.5-144.5°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{42}N_2O_5$

Calculated: C, 68.32; H, 8.92; N, 5.90.

Found: C, 68.30; H, 8.95; N, 6.02.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.51-1.65 (2H, m), 1.76-1.92 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.06 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.09 (2H, bs), 4.56 (2H, d, J=4.4 Hz), 4.62 (1H, bs), 7.28 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.7 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-7-propoxy-1(2H)-1-oxo-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 216-218°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{35}N_2O_3Cl$ $1/4H_2O$

Calculated: C, 63.60; H, 8.61; N, 6.74.

Found: C, 63.84; H, 8.67; N, 6.80.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.90 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.49-1.70 (2H, m), 1.73-1.90 (4H, m), 3.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.07 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.10 (2H, bs), 4.23 (2H, bs), 7.45 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.68 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.51 (3H, bs).

Example 68

3-(Aminomethyl)-4,7-dibutoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-butyl (4-butoxy-7-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-

dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 60 (1))

Elemental analysis for $C_{28}H_{44}N_2O_5$

Calculated: C, 68.82; H, 9.08; N, 5.73.

Found: C, 68.79; H, 9.34; N, 5.72.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.00 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.45 (9H, s), 1.46-1.64 (4H, m), 1.74-1.89 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.07 (2H, bs), 4.10 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.55 (2H, d, J=4.4 Hz), 4.61 (1H, bs), 7.28 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.8 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-4,7-dibutoxy-2-neopentyl-1(2H)-1-oxo-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 192.5-193°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{37}N_2O_3Cl$ $1/4H_2O$

Calculated: C, 64.32; H, 8.80; N, 6.52.

Found: C, 64.38; H, 8.83; N, 6.49.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.91 (9H, s), 0.95-1.02 (6H, m), 1.41-1.60 (4H, m), 1.68-1.87 (4H, m), 3.92 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.11 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.23 (2H, bs), 7.44 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.68 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.54 (3H, bs).

Example 69

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-5,6-dimethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A solution of ethyl 6-formyl-2,3-dimethoxybenzoate (5.24 g, 22 mmol), sodium dihydrogen phosphate (3.60 g, 30 mmol) and 2-methyl-2-butene (10.3 ml, 96.8 mmol) in t-butanol (20 ml), tetrahydrofuran (20 ml) and water (20 ml) was stirred at room temperature for 10 min. To the obtained mixture was added sodium chlorite (6.76 g, 74.8 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed

with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give 2-(ethoxycarbonyl)-3,4-dimethoxybenzoic acid (4.51 g, 80.7%) as crystals.
Melting point 148-149°C.
Elemental analysis for $C_{12}H_{14}O_6$
Calculated: C, 56.69; H, 5.55.
Found: C, 56.52; H, 5.64.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.38 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.87 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.43 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8 Hz).
(2) A solution of 2-(ethoxycarbonyl)-3,4-dimethoxybenzoic acid (4.45 g, 17.5 mmol), ethyl 2-(neopentylamino)acetate (3.47 g, 20 mmol) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (3.83 g, 20 mmol) in N,N-dimethylformamide (50 ml) was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethanol (50 ml) and 20% sodium ethoxide ethanol solution (34.04 g, 100 mmol) was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid (150 ml) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 5,6-dimethoxy-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (3.21 g, 50.6%) as an oil.
Elemental analysis for $C_{19}H_{25}NO_6$ $1/2H_2O$
Calculated: C, 61.28; H, 7.04; N, 3.76.
Found: C, 61.61; H, 6.67; N, 3.85.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.90 (9H, s), 1.43 (3H, t, J=7.2 Hz),

4.01 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.21 (2H, bs), 4.44 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.24 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.28 (1H, d, J=9.2 Hz), 9.56 (1H, s).

(3) Ethyl 4-butoxy-5,6-dimethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

Melting point 70-71°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{33}NO_6$

Calculated: C, 65.85; H, 7.93; N, 3.34.

Found: C, 65.64; H, 7.79; N, 3.45.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (9H, s), 0.96 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.34-1.52 (5H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.89-3.96 (4H, m), 4.00 (3H, s), 4.42 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz).

(4) 4-Butoxy-5,6-dimethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 144-145.5°C.

Elemental analysis for $C_{21}H_{29}NO_6$ $1/4H_2O$

Calculated: C, 63.70; H, 7.51; N, 3.54.

Found: C, 63.81; H, 7.28; N, 3.60.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.91 (9H, s), 0.95 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.37-1.52 (2H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.89-3.97 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.10 (2H, bs), 7.22 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.9 Hz).

(5) 4-Butoxy-5,6-dimethoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))

Melting point 140-141°C.

Elemental analysis for $C_{21}H_{31}NO_5$ $1/4H_2O$

Calculated: C, 66.03; H, 8.31; N, 3.67.

Found: C, 66.13; H, 8.22; N, 3.77.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.97 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.46-1.64 (2H, m), 1.75-1.80 (2H, m), 2.39 (1H, s), 3.84 (3H, s), 3.86 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.98 (3H, s), 4.17 (2H,

bs), 4.86 (2H, bs), 7.11 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.20 (1H, d, J=9.0 Hz).

(6) 4-Butoxy-3-chloromethyl-5,6-dimethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.47-1.64 (2H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.99 (3H, s), 4.12 (2H, bs), 4.92 (2H, bs), 7.24 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz).

(7) 2-{(4-Butoxy-5,6-dimethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

Melting point 122-123°C.

Elemental analysis for $C_{29}H_{34}N_2O_6$

Calculated: C, 68.76; H, 6.76; N, 5.53.

Found: C, 68.72; H, 6.71; N, 5.58.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.99 (9H, s), 1.41-1.53 (2H, m), 1.75-1.89 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.94-3.95 (4H, m), 3.99 (3H, s), 5.13 (2H, bs), 7.15 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.67-7.84 (4H, m), 8.25 (1H, d, J=9.0 Hz).

(8) Tert-butyl (4-butoxy-5,6-dimethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Elemental analysis for $C_{26}H_{40}N_2O_6$

Calculated: C, 65.52; H, 8.46; N, 5.88.

Found: C, 65.17; H, 8.30; N, 5.89.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.45 (9H, s), 1.46-1.55 (2H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.85 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.14 (2H, bs), 4.56 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.67 (1H, bs), 7.15 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.26 (1H, d, J=9.0 Hz).

(9) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-5,6-dimethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1

(7))
Melting point 156-157°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{33}N_2O_4Cl$
Calculated: C, 61.08; H, 8.05; N, 6.78.
Found: C, 60.71; H, 8.05; N, 6.78.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.88 (9H, s), 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.43-1.54 (2H, m), 1.76-1.83 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (2H, bs), 3.94 (3H, s), 4.07 (2H, bs), 4.22 (2H, s), 7.40 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.11 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.52 (3H, bs).

Example 70
3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dimethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
(1) 2-(Ethoxycarbonyl)-4,5-dimethoxybenzoic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 69 (1))
Melting point 130-131°C.
Elemental analysis for $C_{12}H_{14}O_6$ 1/4H_2O
Calculated: C, 55.70; H, 5.65.
Found: C, 56.06; H, 5.53.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.39 (3H, t, J=7.2 Hz); 3.98 (6H, s), 4.40 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.22 (1H, s), 7.50 (1H, s), 8.01 (1H, s).
(2) Ethyl 6,7-dimethoxy-4-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 69 (2))
Elemental analysis for $C_{19}H_{25}NO_6$
Calculated: C, 62.80; H, 6.93; N, 3.85.
Found: C, 62.58; H, 6.89; N, 3.82.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.85 (9H, s), 1.47 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.04 (6H, s), 4.47 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.55 (2H, bs), 7.49 (1H, s), 7.85 (1H, s), 11.04 (1H, s).
(3) Ethyl 4-butoxy-6,7-dimethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz),

1.44 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.49-1.67 (2H, m), 1.74-1.87 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.01 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.14 (2H, bs), 4.42 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.15 (1H, s), 7.83 (1H, s).

(4) 4-Butoxy-6,7-dimethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 209-210°C.

Elemental analysis for $C_{21}H_{29}NO_6$

Calculated: C, 64.43; H, 7.47; N, 3.58.

Found: C, 64.14; H, 7.34; N, 3.46.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.91 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.44-1.65 (2H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.03-4.18 (7H, m), 6.60 (1H, s), 7.31 (1H, s).

(5) 4-Butoxy-6,7-dimethoxy-3-hydroxymethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))

Melting point 142-143°C.

Elemental analysis for $C_{21}H_{31}NO_5$ 1/4H_2O

Calculated: C, 66.03; H, 8.31; N, 3.67.

Found: C, 66.32; H, 8.46; N, 3.83.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (9H, s), 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.55-1.67 (2H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 3.65 (1H, bs), 3.80 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.95 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.22 (2H, bs), 4.84 (2H, bs), 6.76 (1H, s), 7.57 (1H, s).

(6) 4-Butoxy-3-chloromethyl-6,7-dimethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.58-1.73 (2H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 3.97 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.02 (6H, s), 4.21 (2H, bs), 4.90 (2H, bs), 7.12 (1H, s), 7.82 (1H, s).

(7) 2-{(4-Butoxy-6,7-dimethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to

that in Example 4 (6))
Melting point 210-212°C.
Elemental analysis for $C_{29}H_{34}N_2O_6$
Calculated: C, 68.76; H, 6.76; N, 5.53.
Found: C, 68.61; H, 6.65; N, 5.55.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.02 (9H, s), 1.49-1.67 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.10 (2H, bs), 5.07 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.68-7.83 (5H, m).
(8) Tert-butyl (4-butoxy-6,7-dimethoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 197-198°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{40}N_2O_6$ 1/2H_2O
Calculated: C, 64.31; H, 8.51; N, 5.77.
Found: C, 64.68; H, 8.43; N, 5.62.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz); 1.46 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.00 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.10 (2H, bs), 4.56 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.80 (1H, bs), 7.03 (1H, s), 7.77 (1H, s).
(9) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6,7-dimethoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 231-233°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{33}N_2O_4Cl$ H_2O
Calculated: C, 58.53; H, 8.19; N, 6.50.
Found: C, 58.77; H, 8.23; N, 6.61.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.90 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.53-1.65 (2H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.95 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.09 (2H, bs), 4.22 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.65 (1H, s), 8.56 (3H, bs).

Example 71

5-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-neopentylthieno[2,3-

c]pyridin-7(6H)-one hydrochloride

(1) 3-(Ethoxycarbonyl)-2-thiophenecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 69 (1))

Melting point 80-81°C.

Elemental analysis for $C_8H_8O_4S$

Calculated: C, 47.99; H, 4.03.

Found: C, 47.91; H, 3.79.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.46 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.50 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.57 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.63 (1H, d, J=5.3 Hz).

(2) Ethyl 4-hydroxy-6-neopentyl-7-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-5-carboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 69 (2))

Melting point 95.5-97°C.

Elemental analysis for $C_{15}H_{19}NO_4S$

Calculated: C, 58.23; H, 6.19; N, 4.53.

Found: C, 58.12; H, 6.01; N, 4.48.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.85 (9H, s), 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.47 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.53 (2H, bs), 7.55 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.72 (1H, d, J=5.1 Hz), 10.66 (1H, s).

(3) Ethyl 4-butoxy-6-neopentyl-7-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridine-5-carboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

Melting point 74-74.5°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{27}NO_4S$

Calculated: C, 62.44; H, 7.45; N, 3.83.

Found: C, 62.48; H, 7.70; N, 3.89.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.43 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.49-1.60 (2H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 4.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.41 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.32 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.72 (1H, d, J=5.2Hz).

(4) 4-Butoxy-6-neopentyl-7-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridine-5-carboxylic acid (synthesized according to

the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 111-112°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{23}NO_4S$
Calculated: C, 60.51; H, 6.87; N, 4.15.
Found: C, 60.53; H, 6.87; N, 4.29.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (9H, s), 0.98 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.43-1.61 (2H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 4.08 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.31 (2H, bs), 5.98 (1H, bs), 7.34 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.75 (1H, d, J=5.2Hz).
(5) 4-Butoxy-5-hydroxymethyl-6-neopentylthieno[2,3-c]pyridin-7(6H)-one (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 110-111°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{25}NO_3S$
Calculated: C, 63.13; H, 7.79; N, 4.33.
Found: C, 63.11; H, 7.59; N, 4.44.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.97 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.47-1.68 (2H, m), 1.76-1.89 (2H, m), 3.98 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.22 (2H, bs), 4.86 (2H, bs), 7.24 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.62 (1H, d, J=5.4 Hz).
(6) 4-Butoxy-5-chloromethyl-6-neopentylthieno[2,3-c]pyridin-7(6H)-one (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.52-1.63 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 4.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.20 (2H, bs), 4.89 (2H, bs), 7.30 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.69 (1H, d, J=5.2 Hz).
(7) 2-{(4-Butoxy-6-neopentyl-7-oxo-6,7-dihydrothieno{2,3-c}pyridin-5-yl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 118-119°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{28}N_2O_4S$
Calculated: C, 66.35; H, 6.24; N, 6.19.
Found: C, 66.26; H, 6.17; N, 6.27.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.03 (9H, s),

1.41-1.60 (2H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 4.08 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.14 (2H, bs), 5.08 (2H, s), 7.30 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.67 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.69-7.84 (4H, m).

(8) Tert-butyl (4-butoxy-6-neopentyl-7-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-5-yl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 131-131.5°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{34}N_2O_4S$

Calculated: C, 62.53; H, 8.11; N, 6.63.

Found: C, 62.47; H, 8.13; N, 6.63.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.44 (9H, s), 1.46-1.68 (2H, m), 1.75-1.89 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.17 (2H, bs), 4.56 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.70 (1H, bs), 7.27 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.68 (1H, d, J=5.5 Hz).

(9) 5-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-neopentylthieno[2,3-c]pyridin-7(6H)-one hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Elemental analysis for $C_{17}H_{27}N_2O_2ClS \cdot 1/4H_2O$

Calculated: C, 56.18; H, 7.63; N, 7.71.

Found: C, 56.01; H, 7.64; N, 7.67.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.91 (9H, s), 0.97 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45-1.56 (2H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 4.01 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.13 (2H, bs), 4.23 (2H, bs), 7.47 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.16 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.53 (3H, bs).

Example 72

6-(Aminomethyl)-7-butoxy-5-neopentylthieno[3,2-c]pyridin-4(5H)-one hydrochloride

(1) 2-(Ethoxycarbonyl)-3-thiophenecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 69 (1))

Melting point 94-95°C.

Elemental analysis for $C_8H_8O_4S$

Calculated: C, 47.99; H, 4.03.

Found: C, 47.91; H, 3.79.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.28 (3H, t, J=7.0 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.89 (1H, d, J=5.1 Hz).

(2) Ethyl 7-hydroxy-5-neopentyl-4-oxo-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-6-carboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 69 (2))

Melting point 110-111°C.

Elemental analysis for $C_{15}H_{19}NO_4S$

Calculated: C, 58.23; H, 6.19; N, 4.53.

Found: C, 58.28; H, 6.19; N, 4.50.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.86 (9H, s), 1.47 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.48 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.58 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 10.62 (1H, s).

(3) Ethyl 7-butoxy-5-neopentyl-4-oxo-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-6-carboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.43 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.43-1.61 (2H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 4.07 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.41 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.41 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.68 (1H, d, J=5.3Hz).

(4) 7-Butoxy-5-neopentyl-4-oxo-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-6-carboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))

Melting point 137-138°C.

Elemental analysis for $C_{17}H_{23}NO_4S$

Calculated: C, 60.51; H, 6.87; N, 4.15.

Found: C, 60.66; H, 6.86; N, 4.10.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.93 (9H, s), 0.98 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.43-1.61 (2H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 4.14 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.21 (2H, bs), 6.83 (1H, bs), 7.44 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.68 (1H, d, J=5.3Hz).

(5) 7-Butoxy-6-hydroxymethyl-5-neopentylthieno[3,2-c]pyridin-4(5H)-one (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))

Melting point 102-103°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{25}NO_3S$ $1/2H_2O$
Calculated: C, 61.42; H, 7.88; N, 4.21.
Found: C, 61.39; H, 7.61; N, 4.36.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.47-1.66 (2H, m), 1.75-1.89 (2H, m), 3.10 (1H, bs), 4.04 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.15 (2H, bs), 4.83 (2H, bs), 7.22-7.26 (1H, m), 7.52-7.56 (1H, m).
(6) 7-Butoxy-6-chloromethyl-5-neopentylthieno[3,2-c]pyridin-4(5H)-one (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.52-1.63 (2H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 4.08 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.87 (2H, bs), 7.35 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.68 (1H, d, J=5.5 Hz).
(7) 2-{(7-Butoxy-5-neopentyl-4-oxo-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-6-yl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 136-137°C.
Elemental analysis for $C_{23}H_{28}N_2O_4S$
Calculated: C, 66.35; H, 6.24; N, 6.19.
Found: C, 66.27; H, 6.14; N, 6.22.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.02 (9H, s), 1.45-1.60 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 4.14 (2H, bs), 4.16 (2H, t, J=6.6 Hz), 5.07 (2H, s), 7.29 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.69-7.83 (4H, m).
(8) Tert-butyl (7-butoxy-5-neopentyl-4-oxo-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-6-yl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 141-142°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{34}N_2O_4S$
Calculated: C, 62.53; H, 8.11; N, 6.63.
Found: C, 62.50; H, 8.08; N, 6.66.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.1 Hz),

1.44 (9H, s), 1.49-1.64 (2H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 4.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.56 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.70 (1H, bs), 7.29 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.64 (1H, d, J=5.1 Hz).

(9) 6-(Aminomethyl)-7-butoxy-5-neopentylthieno[3,2-c]pyridin-4(5H)-one hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 204-206°C.
Elemental analysis for $C_{17}H_{27}N_2O_2ClS$
Calculated: C, 56.89; H, 7.58; N, 7.80.
Found: C, 56.98; H, 7.46; N, 7.61.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.91 (9H, s), 0.98 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.44-1.59 (2H, m), 1.71-1.92 (2H, m), 4.07 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.09 (2H, bs), 4.24 (2H, d, J=5.3 Hz), 7.56 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.77 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.58 (3H, bs).

Example 74

3-(Aminomethyl)-6-bromo-4-butoxy-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Ethyl 6-bromo-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (1))
Melting point 74-75°C.
Elemental analysis for $C_{16}H_{18}NO_4Br$
Calculated: C, 52.19; H, 4.93; N, 3.80.
Found: C, 52.15; H, 4.89; N, 3.85.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.82 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.78-1.88 (1H, m), 4.39 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.49 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.31 (1H, d, J=8.4 Hz), 11.14 (1H, s).

(2) Ethyl 6-bromo-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (2))
Melting point 88-89°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{26}NO_4Br$
Calculated: C, 56.61; H, 6.18; N, 3.30.

Found: C, 56.64; H, 6.13; N, 3.38.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.90 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.48-1.63 (2H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 2.05-2.19 (1H, m), 3.88 (2H, d, J=7.4 Hz), 3.95 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.46 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.88 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.6 Hz).
(3) 6-Bromo-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (3))
Melting point 177-178°C.
Elemental analysis for $C_{18}H_{22}NO_4Br$
Calculated: C, 54.56; H, 5.60; N, 3.53.
Found: C, 54.57; H, 5.63; N, 3.57.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45-1.63 (2H, m), 1.75-1.89 (2H, m), 2.07-2.23 (1H, m), 4.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.02 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.81 (1H, bs), 7.65 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 7.81 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.23 (1H, d, J=8.6 Hz).
(4) 6-Bromo-4-butoxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (4))
Melting point 92-93°C.
Elemental analysis for $C_{18}H_{24}NO_3Br$ $1/2H_2O$
Calculated: C, 55.25; H, 6.43; N, 3.58.
Found: C, 55.62; H, 6.35; N, 3.75.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.50-1.68 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 2.11-2.28 (1H, m), 2.47 (1H, bs), 3.88 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.08 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.80 (2H, s), 7.55 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.80 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=8.6 Hz).
(5) 6-Bromo-4-butoxy-3-chloromethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.52-1.75 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.04-

2.23 (1H, m), 3.98 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.07 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.80 (2H, s), 7.63 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.4 Hz).

(6) 2-{(6-Bromo-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.96 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.44-1.58 (2H, m), 1.79-1.95 (2H, m), 2.08-2.22 (1H, m), 3.95-4.05 (4H, m), 5.02 (2H, s), 7.59 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.71-7.90 (5H, m), 8.27 (1H, d, J=8.8 Hz).

(7) Tert-butyl (6-bromo-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))

Melting point 138-139°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{33}N_2O_4Br$

Calculated: C, 57.38; H, 6.91; N, 5.82.

Found: C, 57.41; H, 6.79; N, 5.76.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46 (9H, s), 1.53-1.67 (2H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.05-2.23 (1H, m), 3.85 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.98 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.41 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.73 (1H, bs), 7.59 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.6 Hz).

(8) 3-(Aminomethyl)-6-bromo-4-butoxy-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 133-134°C.

Elemental analysis for $C_{18}H_{26}N_2O_2BrCl$ 1/2H_2O

Calculated: C, 50.66; H, 6.38; N, 6.56.

Found: C, 51.05; H, 6.56; N, 6.68.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.88 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.46-1.65 (2H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 1.96-2.10 (1H, m), 3.93 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.96 (2H, d, J=7.6

Hz), 4.18 (2H, d, J=4.4 Hz), 7.79 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.87 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.69 (3H, bs).

Example 75

Methyl 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate hydrochloride (1). A mixture of tert-butyl (6-bromo-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 74 (7)) (2.41 g, 5 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (0.21 g, 0.5 mmol) and triethylamine (0.77 ml, 5.5 mmol) in dimethyl sulfoxide (30 ml) and methanol (20 ml) was stirred under a carbon monoxide atmosphere at room temperature for 10 min. To the obtained mixture was added palladium acetate (0.11 g, 0.5 mmol) and the mixture was stirred with heating under a carbon monoxide atmosphere at 60°C for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 4-butoxy-3-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate (1.92 g, 83.5%) as crystals.

Melting point 148-149°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{36}N_2O_6$

Calculated: C, 65.20; H, 7.88; N, 6.08.

Found: C, 65.30; H, 7.67; N, 6.17.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.97 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (9H, S), 1.56-1.71 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.05-2.25 (1H, m), 3.89 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.99 (3H, s), 4.01 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.53 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.77 (1H, bs), 8.09 (1H, dd, J=1.9, 8.4 Hz), 8.40 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.47 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) Methyl 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 135-136°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{29}N_2O_4Cl$

Calculated: C, 60.52; H, 7.36; N, 7.06.

Found: C, 60.20; H, 7.48; N, 7.02.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.89 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.51-1.70 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 1.99-2.11 (1H, m), 3.95-4.01 (7H, m), 4.21 (2H, s), 8.11 (1H, dd, J=1.4, 8.2 Hz), 8.35 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.41 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.70 (3H, bs).

Example 76

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid hydrochloride

(1) To a solution of methyl 4-butoxy-3-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 75 (1)) (1.61 g, 3.5 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) and methanol (10 ml) was added 1N sodium hydroxide (5 ml). The obtained mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diethyl ether to give 4-butoxy-3-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (1.54 g, 98.7%) as crystals.

Melting point 185-186°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{34}N_2O_6$

Calculated: C, 64.55; H, 7.67; N, 6.27.

Found: C, 64.77; H, 7.40; N, 6.10.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.07 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.49 (9H, S), 1.50-1.72 (2H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 3.90 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.00 (2H, d, J=6.8 Hz), 4.55 (2H, d, J=5.0 Hz), 5.37 (1H, bs), 8.08-8.13 (1H, m), 8.35-8.46 (2H, m).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 238-239°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{27}N_2O_4Cl$

Calculated: C, 59.60; H, 7.11; N, 7.32.

Found: C, 59.42; H, 7.04; N, 7.18.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.89 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.50-1.69 (2H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 1.99-2.12 (1H, m), 3.97 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.99 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.21 (2H, s), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 8.34 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.69 (3H, bs).

Example 77

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide hydrochloride

(1) A solution of 4-butoxy-3-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (Example 76 (1)) (0.45 g, 3.5 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.38 g, 2 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.30 g, 2 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl {(6-aminocarbonyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.35 g, 79.5%) as

crystals.
Melting point 159-160°C.
Elemental analysis for $C_{24}H_{33}N_3O_5$
Calculated: C, 64.70; H, 7.92; N, 9.43.
Found: C, 64.53; H, 8.01; N, 9.53.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.96 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.48 (9H, S), 1.49-1.63 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.10-2.21 (1H, m), 3.87 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.00 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.52 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.07 (1H, bs), 5.99 (1H, bs), 6.48 (1H, bs), 7.75 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.10 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=8.0 Hz).
(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide hydrochloride
(synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 171-173°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{28}N_3O_3Cl$ H_2O
Calculated: C, 57.06; H, 7.56; N, 10.51.
Found: C, 57.41; H, 7.62; N, 10.59.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.89 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.48-1.66 (2H, m), 1.80-2.07 (3H, m), 3.94-4.00 (4H, m), 4.20 (2H, s), 7.70 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 8.22 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.35 (1H, s), 8.60 (3H, bs).

Example 78

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarbonitrile hydrochloride
(1) A solution of tert-butyl {(6-aminocarbonyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (Example 77 (1)) (0.54 g, 1.2 mmol) and cyanuric chloride (0.66 g, 3.6 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mmol) was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was

recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give tert-butyl (4-butoxy-6-cyano-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.41 g, 80.4%) as crystals.

Melting point 126-127°C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.97 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.48-1.67 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.11-2.25 (1H, m), 3.86 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.02 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.53 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.73 (1H, bs), 7.68 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.01 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=8.0 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarbonitrile hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 135-136°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.89 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.41-1.64 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 3.93-4.02 (4H, m), 4.20 (2H, s), 7.99 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.24 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.74 (3H, bs).

Example 79

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinoline hydrochloride

(1) To a solution of 4-butoxy-3-{{(tert-butoxycarbonyl)-amino}methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 76 (1)) (0.45 g, 3.5 mmol) and N-methylmorpholine (0.13 ml, 1.2 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) was added ethyl chloroformate (0.12 ml, 1.2 mmol) at 0°C, and the mixture was stirred at 0°C for 10 min. To the obtained mixture was added sodium tetrahydroborate (0.11 g, 3 mmol) and the mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous

magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl (4-butoxy-6-hydroxymethyl-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.33 g, 76.7%) as crystals.

Melting point 153-154°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{36}N_2O_5$

Calculated: C, 66.64; H, 8.39; N, 6.48.

Found: C, 66.61; H, 8.21; N, 6.44.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.40-1.57 (11H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 2.11-2.24 (1H, m), 3.80 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.97 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.50 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.82 (2H, s), 5.25 (1H, bs), 7.39-7.51 (2H, m), 8.17-8.21 (1H, m).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinoline hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Elemental analysis for $C_{19}H_{29}N_2O_3Cl$ 1/2H_2O

Calculated: C, 60.39; H, 8.00; N, 7.41.

Found: C, 60.00; H, 7.07; N, 7.07.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.87 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.51-1.62 (2H, m), 1.82-2.02 (3H, m), 3.91-3.99 (4H, m), 4.69 (2H, d, J=5.2 Hz), 5.30 (2H, s), 5.53 (1H, bs), 7.52-7.62 (1H, m), 7.74 (1H, s), 8.21-8.30 (1H, m), 8.64 (3H, bs).

Example 80

N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}-N'-methylurea hydrochloride

(1) A solution of 4-butoxy-3-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 76 (1)) (0.45 g, 1 mmol), diphenylphosphoryl azide (0.26 ml, 1.2 mmol) and triethylamine (0.17 ml, 1.2 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room

temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (20 ml) and the mixture was refluxed with stirring for 1 h. To the obtained mixture was added a solution of 2N methylamine in tetrahydrofuran (1 ml, 2 mmol), and the mixture was refluxed with stirring for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give tert-butyl {4-butoxy-2-isobutyl-6-{{(methylamino)carbony}-amino}-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate. (0.39 g, 83.0%) as an amorphous.

Elemental analysis for $C_{25}H_{38}N_4O_5$

Calculated: C, 63.27; H, 8.07; N, 11.81.

Found: C, 62.96; H, 8.35; N, 11.55.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.93 (6H, d, J=5.8 Hz), 0.95 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.45-1.54 (11H, m), 1.64-1.82 (2H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 2.86 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.83 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.98 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.50 (2H, d, J=5.2 Hz), 5.02 (1H, bs), 5.98 (1H, bs), 6.99-7.04 (2H, m), 8.06-8.10 (1H, m), 8.39 (1H, s).

(2) N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}-N'-methylurea hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 181-183°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{31}N_4O_3Cl$ $1/2H_2O$

Calculated: C, 57.20; H, 7.68; N, 13.34.

Found: C, 57.13; H, 7.66; N, 13.40.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.87 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.46-1.65 (2H, m), 1.78-2.07 (3H, m), 3.87-

3.93 (4H, m), 4.14 (2H, d, J=4.6 Hz), 6.74 (1H, bs), 7.48 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 8.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.53 (3H, bs), 9.60 (1H, s).

Example 81

Methyl 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinylcarbamate hydrochloride

(1) Methyl 4-butoxy-3-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}-methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 80 (1))

Elemental analysis for $C_{25}H_{38}N_4O_5$

Calculated: C, 63.14; H, 7.84; N, 8.84.

Found: C, 62.99; H, 7.87; N, 9.01.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.03 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.46 (9H, s), 1.52-1.67 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 2.09-2.23 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.98 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.51 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.80 (1H, bs), 7.09 (1H, bs), 7.36 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) Methyl 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinylcarbamate hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 166-168°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{30}N_3O_4Cl$ $1/4H_2O$

Calculated: C, 57.69; H, 7.38; N, 10.09.

Found: C, 57.59; H, 7.66; N, 10.02.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.87 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.47-1.65 (2H, m), 1.79-2.04 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.89-3.94 (4H, m), 4.15 (2H, d, J=4.6 Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 8.03 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.62 (3H, bs), 10.28 (1H, s).

Example 82

6-Amino-3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride

(1) A solution of 4-butoxy-3-{{(tert-

butoxycarbonyl)amino}methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 76 (1)) (0.45 g, 1 mmol), diphenylphosphoryl azide (0.26 ml, 1.2 mmol) and triethylamine (0.17 ml, 1.2 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (20 ml) and the mixture was refluxed with stirring for 1 h. To the obtained mixture was added 9H-fluorenylmethanol (0.29 g, 1.5 mmol) and the mixture was refluxed with stirring for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography and recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give 9H-fluoren-9-ylmethyl 4-butoxy-3-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinylcarbamate (0.53 g, 82.8%) as crystals.

Melting point 137-138°C.

Elemental analysis for $C_{38}H_{43}N_3O_6$

Calculated: C, 71.34; H, 7.09; N, 6.57.

Found: C, 71.09; H, 7.03; N, 6.63.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.46 (9H, s), 1.47-1.61 (2H, m), 1.79-1.90 (2H, m), 2.09-2.23 (1H, m), 3.85 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.97 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.28 (1H, t, J=6.2 Hz), 4.50 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.61 (2H, d, J=6.2 Hz), 4.80 (2H, bs), 7.11-7.16 (1H, m), 7.29-7.46 (4H, m), 7.63 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.79 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.87 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) To a solution of 9H-fluoren-9-ylmethyl 4-butoxy-3-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinylcarbamate (0.45 g, 0.7 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was added pyrrolidine (0.5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl (6-amino-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.23 g, 79.3%) as crystals.

Melting point 175-176°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{35}N_3O_4$

Calculated: C, 66.16; H, 8.45; N, 10.06.

Found: C, 66.10; H, 8.74; N, 10.05.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.46 (9H, s), 1.50-1.64 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 2.05-2.22 (1H, m), 3.82 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.93 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.16 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.69 (1H, bs), 6.77-6.83 (2H, m), 8.21 (1H, d, J=9.2 Hz).

(3) 6-Amino-3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 245-247°C.

Elemental analysis for $C_{18}H_{29}N_3O_2Cl_2$

Calculated: C, 55.38; H, 7.49; N, 10.76.

Found: C, 55.02; H, 7.47; N, 10.72.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.86 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.44-1.63 (2H, m), 1.77-2.02 (3H, m), 3.84-3.90 (4H, m), 4.11 (2H, d, J=4.0 Hz), 6.30 (3H, bs), 6.91-7.01 (2H, m), 8.00 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.60 (3H, bs).

Example 83

3-(Aminomethyl)-6-bromo-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-

similar to that in Example 4 (4))
Melting point 162-163°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{26}NO_3Br$
Calculated: C, 57.58; H, 6.61; N, 3.53.
Found: C, 57.60; H, 6.55; N, 3.49.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (9H, s), 1.05 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.51-1.69 (2H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.88 (1H, t, J=5.8 Hz), 3.88 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.18 (2H, bs), 4.86 (2H, bs), 7.49 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8 Hz).
(5) 6-Bromo-4-butoxy-3-chloromethyl-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (5))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.52-1.70 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 3.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.18 (2H, bs), 4.86 (2H, bs), 7.67 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz).
(6) 2-{(6-Bromo-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (synthesized according to the method similar to that in Example 4 (6))
Melting point 134-136°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{29}N_2O_4Br$
Calculated: C, 61.72; H, 5.56; N, 5.33.
Found: C, 61.92; H, 5.49; N, 5.32.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.02 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46-1.65 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 4.01 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.05 (2H, bs), 5.07 (2H, s), 7.58 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.60-7.84 (4H, m), 7.87 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.6 Hz).
(7) Tert-butyl (6-bromo-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (6))
Melting point 130-131°C.
Elemental analysis for $C_{24}H_{33}N_2O_4Br$

Calculated: C, 58.18; H, 7.12; N, 5.65.
Found: C, 58.50; H, 7.09; N, 5.56.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.46-1.68 (2H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 3.85 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.56 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.71 (1H, bs), 7.58 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.82 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.24 (1H, d, J=8.4 Hz).
(8) 3-(Aminomethyl)-6-bromo-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 114-115°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{28}N_2O_2BrCl$
Calculated: C, 52.85; H, 6.54; N, 6.49.
Found: C, 52.60; H, 6.62; N, 6.44.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.90 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.46-1.64 (2H, m), 1.77-1.90 (2H, m), 3.94 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.12 (2H, bs), 4.24 (2H, s), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.87 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.19 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.52 (3H, bs).

Example 84
Methyl 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate hydrochloride
(1) Methyl 4-butoxy-3-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}methyl}-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 75 (1))
Elemental analysis for $C_{26}H_{38}N_2O_6$
Calculated: C, 65.80; H, 8.07; N, 5.90.
Found: C, 66.03; H, 8.33; N, 6.05.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 10.6 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.46 (9H, S), 1.53-1.71 (2H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 3.90 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.99 (3H, s), 4.14 (2H, bs), 4.59 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.79 (1H, bs), 8.06 (1H, dd, J=1.7, 8.4 Hz), 8.38 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.43 (1H, d, J=8.4 Hz).
(2) Methyl 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate hydrochloride

(synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 123-124°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{31}N_2O_4Cl$
Calculated: C, 61.38; H, 7.60; N, 6.82.
Found: C, 61.08; H, 7.82; N, 6.82.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.92 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.55-1.66 (2H, m), 1.79-1.91 (2H, m), 3.95 (3H, s), 3.97 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.28 (2H, s), 8.11 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 8.34 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.40 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.56 (3H, bs).

Example 85

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid hydrochloride

(1) 4-Butoxy-3-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}methyl}-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 76 (1))
Melting point 130-131°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{36}N_2O_6$
Calculated: C, 65.20; H, 7.88; N, 6.08.
Found: C, 64.92; H, 7.88; N, 6.04.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.08 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.50 (9H, S), 1.56-1.73 (2H, m), 1.85-1.99 (2H, m), 3.90 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.61 (2H, d, J=5.2 Hz), 5.64 (1H, bs), 8.31 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.28-8.33 (2H, m).
(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 255-257°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{29}N_2O_4Cl$
Calculated: C, 60.52; H, 7.36; N, 7.06.
Found: C, 60.42; H, 7.35; N, 7.01.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.92 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.54-1.66 (2H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 3.97 (2H, t, J=6.3

Hz), 4.13 (2H, bs), 4.28 (2H, s), 8.09 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 8.33 (1H, bs), 8.34 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.60 (3H, bs).

Example 86

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide hydrochloride

(1) Tert-butyl {(6-aminocarbonyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 77 (1))

Melting point 172-173°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{37}N_3O_5$ 1/2(i-Pr)$_2$O

Calculated: C, 65.86; H, 8.49; N, 8.23.

Found: C, 65.53; H, 8.75; N, 8.17.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.46 (9H, S), 1.47-1.68 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 3.71 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.58 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.97 (1H, bs), 5.91 (1H, bs), 6.39 (1H, bs), 7.75 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 8.12 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 237-238°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{30}N_3O_3Cl$ 1/2H_2O

Calculated: C, 59.32; H, 7.72; N, 10.38.

Found: C, 59.45; H, 7.63; N, 10.20.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.91 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.48-1.67 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 3.98 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.12 (2H, bs), 4.26 (2H, s), 7.70 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=1.2, 8.2 Hz), 8.22 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.37 (1H, s), 8.58 (3H, bs).

Example 87

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarbonitrile hydrochloride

(1) Tert-butyl (4-butoxy-6-cyano-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 78 (7))

Melting point 162-163°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{35}N_3O_4$

Calculated: C, 68.00; H, 7.99; N, 9.52.

Found: C, 67.97; H, 8.13; N, 9.44.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (9H, s), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.45 (9H, s), 1.53-1.68 (2H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.17 (2H, bs), 4.58 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.70 (1H, bs), 7.68 (1H, dd, J=1.6, 8.8 Hz), 8.00 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.49 (1H, d, J=8.2 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarbonitrile hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Elemental analysis for $C_{20}H_{28}N_3O_2Cl$ $1/4H_2O$

Calculated: C, 62.81; H, 7.51; N, 10.99.

Found: C, 62.98; H, 7.75; N, 10.95.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.91 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.46-1.64 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 3.97 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.27 (2H, bs), 7.97 (1H, dd, J=1.2, 8.0 Hz), 8.23 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.41 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.68 (3H, bs).

Example 88

N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}acetamide hydrochloride

(1) A solution of tert-butyl (6-amino-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 82 (2)) (0.21 g, 0.5 mmol) and acetyl chloride (0.04 ml, 0.6 mmol) in N,N-dimethylacetamide (10 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The

extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl {6-(acetylamino)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.19 g, 80.8%) as crystals.

Melting point 174-175°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{37}N_3O_5$

Calculated: C, 65.34; H, 8.11; N, 9.14.

Found: C, 65.32; H, 8.05; N, 9.21.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.47 (9H, S), 1.47-1.65 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.26 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.98 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.51 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.82 (1H, bs), 7.35 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.71 (1H, bs), 8.17 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=8.0 Hz).

(2) N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}acetamide hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 176-177°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{30}N_3O_3Cl$ H_2O

Calculated: C, 58.03; H, 7.79; N, 10.15.

Found: C, 58.26; H, 8.11; N, 10.08.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.87 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.50-1.62 (2H, m), 1.79-2.04 (3H, m), 2.14 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.93 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.16 (2H, d, J=5.4 Hz), 7.70 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.27 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.56 (3H, bs), 10.59 (1H, s).

Example 89

N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}propanamide hydrochloride

(1) tert-butyl {4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(propionylamino)-1,2-dihydro-3-

isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 88 (1))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.28 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.46 (9H, S), 1.47-1.67 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.09-2.27 (1H, m), 2.48 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.88 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.98 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.51 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.83 (1H, bs), 7.37 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.69 (1H, bs), 8.15 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.31 (1H, d, J=8.8 Hz).
(2) N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}propanamide hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7)).
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.87 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.00 (6H, m), 1.46-1.64 (2H, m), 1.72-2.14 (3H, m), 2.41-2.50 (2H, m), 3.91 (4H, bs), 4.16 (2H, s), 7.72 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.18 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.27 (1H, s), 8.55 (3H, bs), 10.49 (1H, s).

Example 90

N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}-2-methylpropanamide hydrochloride
(1) Tert-butyl {4-butoxy-2-isobutyl-6-(isobutyrylamino)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 88 (1))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.29 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.46 (9H, S), 1.47-1.66 (2H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.53-2.66 (1H, m), 3.89 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.98 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.51 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.79 (1H, bs), 7.41 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.62 (1H, bs), 8.15 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.8 Hz).
(2) N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}-2-methylpropanamide hydrochloride (synthesized according to the method

similar to that in Example 1 (7))
Melting point 181-183°C.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.88 (6H, d, J=6.2 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.14 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.48-1.64 (2H, m), 1.83-2.12 (3H, m), 2.62-2.78 (1H, m), 3.92-3.95 (4H, m), 4.16 (2H, bs), 7.76 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.27 (1H, s), 8.57 (3H, bs), 10.47 (1H, s).

Example 91

N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}benzamide hydrochloride
(1) Tert-butyl {4-butoxy-6-(benzoylamino)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 88 (1))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.47 (9H, S), 1.48-1.68 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.07-2.23 (1H, m), 3.92 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.52 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.89 (1H, bs), 7.45-7.62 (4H, m), 7.90-7.94 (2H, m), 8.25 (1H, bs), 7.56 (1H, bs), 8.27 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.8 Hz).
(2) N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}benzamide hydrochloride
(synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.89 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.49-1.67 (2H, m), 1.83-2.06 (3H, m), 3.93-3.98 (4H, m), 4.19 (2H, s), 7.54-7.68 (3H, m), 7.95-8.03 (3H, m), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.43 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.58 (3H, bs), 10.77 (1H, s).

Example 92

N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}cyclopentanecarboxamide hydrochloride
(1) Tert-butyl {4-butoxy-6-{(cyclopentylcarbonyl)amino}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-

isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 88 (1))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46 (9H, S), 1.47-1.74 (4H, m), 1.78-2.20 (9H, m), 2.67-2.80 (1H, m), 3.89 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.98 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.51 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.78 (1H, bs), 7.42 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.56 (1H, bs), 8.12 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.8 Hz).
(2) N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}cyclopentanecarboxamide (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.87 (6H, d, J=6.2 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.54-2.11 (11H, m), 2.79-2.92 (1H, m), 3.91-3.95 (4H, m), 4.16 (2H, s), 7.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.25 (1H, s), 8.55 (3H, bs), 10.49 (1H, s).

Example 93

N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}methanesulfonamide hydrochloride
(1) Tert-butyl {4-butoxy-2-isobutyl-6-{(methylsulfonyl)amino}-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 88 (1))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.47 (9H, s), 1.47-1.64 (2H, m), 1.79-1.94 (2H, m), 2.10-2.23 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.86 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.99 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.51 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.77 (1H, bs), 7.23 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.31 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.6 Hz).
(2) N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}methanesulfonamide (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.87 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.8 Hz), 1.45-1.64 (2H, m), 1.78-2.09 (3H, m), 3.13

(3H, s), 3.88-3.94 (4H, m), 4.17 (2H, bs), 7.40 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.60 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.58 (3H, bs), 10.57 (1H, s).

Example 94

N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}benzenesulfonamide hydrochloride

(1) Tert-butyl {4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-{(phenylsulfonyl)amino}-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 88 (1))

Melting point 160-161°C.

Elemental analysis for $C_{29}H_{39}N_3O_6S$

Calculated: C, 62.45; H, 7.05; N, 7.53.

Found: C, 62.35; H, 6.97; N, 7.50.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46 (9H, s), 1.47-1.63 (2H, m), 1.72-1.90 (2H, m), 2.07-2.20 (1H, m), 3.76 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.96 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.48 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.78 (1H, bs), 7.14 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.41-7.58 (4H, m), 7.81-7.99 (3H, m), 8.25 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz).

(2) N-{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}benzenesulfonamide (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 166-167°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{32}N_3O_4ClS$ 1/4H_2O

Calculated: C, 57.82; H, 6.57; N, 8.43.

Found: C, 57.83; H, 6.49; N, 8.26.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.84 (6H, d, J=7.4 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.43-1.62 (2H, m), 1.75-1.99 (3H, m), 3.76 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.89 (2H, d, J=6.8 Hz), 4.11 (2H, bs), 7.35 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.53-7.65 (3H, m), 7.83-7.88 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.52 (3H, bs), 11.18 (1H, s).

Example 95

2-{{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-

dihydro-6-isoquinolinyl}oxy}acetamide hydrochloride

(1) A solution of tert-butyl (4-butoxy-6-hydroxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (Example 59 (1)) (0.43 g, 1 mmol), iodoacetamide (0.22 g, 1.2 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (0.18 ml, 1.2 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at 70°C for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl {6-(2-amino-2-oxoethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}-methylcarbamate (0.29 g, 60.4%) as crystals.

Melting point 114-115°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{39}N_3O_6$

Calculated: C, 63.78; H, 8.03; N, 8.58.

Found: C, 63.61; H, 7.91; N, 8.43.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, S), 1.45-1.67 (2H, m), 1.79-1.90 (2H, m), 3.85 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.56 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.57 (1H, bs), 7.07-7.12 (2H, m), 8.36 (1H, d, J=9.4 Hz).

(2) 2-{{3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}oxy}acetamide hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 233-235°C.

Elemental analysis for $C_{21}H_{32}N_3O_4Cl$ $1/2H_2O$

Calculated: C, 57.99; H, 7.65; N, 9.66.

Found: C, 58.18; H, 7.68; N, 9.63.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.89 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.50-1.65 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 3.92 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.07 (2H, bs), 4.22 (2H, d, J=4.4 Hz), 4.64 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.46 (1H, bs), 7.73 (1H, bs), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz),

8.54 (3H, bs).

Example 96

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-isopropoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-butyl (4-butoxy-6-isopropoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 95 (1))

Melting point 130-130.5°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{42}N_2O_5$

Calculated: C, 68.32; H, 8.92; N, 5.90.

Found: C, 68.28; H, 8.75; N, 5.99.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.41 (6H, d, J=5.8 Hz), 1.45 (9H, s), 1.46-1.65 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.55 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.64-4.76 (2H, m), 7.00-7.04 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=9.6 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-isopropoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Melting point 181-182°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{35}N_2O_3Cl$

Calculated: C, 64.29; H, 8.58; N, 6.82.

Found: C, 64.10; H, 8.80; N, 6.78.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.90 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.35 (6H, d, J=6.2 Hz), 1.51-1.62 (2H, m), 1.77-1.90 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.07 (2H, bs), 4.22 (2H, bs), 4.74-4.86 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.52 (3H, bs).

Example 97

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-butyl {4-butoxy-2-neopentyl-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to

the method similar to that in Example 95 (1))
Melting point 154.5-155°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{37}N_2O_5F_3$
Calculated: C, 60.69; H, 7.25; N, 5.44.
Found: C, 60.44; H, 7.16; N, 5.48.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.45 (9H, s), 1.46-1.64 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.11 (2H, bs), 4.48 (2H, q, J=8.0 Hz), 4.56 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.71 (1H, bs), 7.09-7.13 (2H, m), 8.37 (1H, d, J=8.0 Hz).
(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 145.5-146°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{30}N_2O_3ClF_3$ 1/2H_2O
Calculated: C, 54.84; H, 6.79; N, 6.09.
Found: C, 54.75; H, 6.77; N, 6.22.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.90 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47-1.65 (2H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.08 (2H, bs), 4.24 (2H, bs), 5.02 (2H, q, J=8.8 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 8.24 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.52 (3H, bs).

Example 98

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(cyclopropylmethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
(1) Tert-butyl {4-butoxy-6-(cyclopropylmethoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 95 (1))
Melting point 154-155°C.
Elemental analysis for $C_{28}H_{42}N_2O_5$ 1/2H_2O
Calculated: C, 67.85; H, 8.74; N, 5.65.
Found: C, 68.08; H, 8.65; N, 5.47.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.36-0.42 (2H, m), 0.65-0.75 (2H, m), 0.99 (9H, s), 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.22-1.37 (1H, m),

1.45 (9H, s), 1.52-1.68 (2H, m), 1.78-1.93 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.92 (2H, d, J=6.8 Hz), 4.10 (2H, bs), 4.55 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.63 (1H, bs), 7.04-7.10 (2H, m), 8.30-8.34 (1H, m).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(cyclopropylmethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
(synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Melting point 203-205°C.
Elemental analysis for $C_{23}H_{35}N_2O_3Cl$
Calculated: C, 65.31; H, 8.34; N, 6.62.
Found: C, 65.23; H, 8.25; N, 6.71.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.34-0.42 (2H, m), 0.58-0.67 (2H, m), 0.89 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.23-1.33 (1H, m), 1.52-1.63 (2H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.99 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.03 (2H, bs), 4.23 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 8.18 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.50 (3H, bs).

Example 99

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-6-(2-propynyloxy)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
(1) Tert-butyl {4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-6-(2-propynyloxy)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate
(synthesized according to the method similar to that in Example 95 (1))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.53-1.68 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.57 (1H, t, J=2.2 Hz), 3.87 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.10 (2H, bs), 4.56 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.63 (1H, bs), 4.82 (2H, d, J=2.2 Hz), 7.11 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.19 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8 Hz).
(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-6-(2-propynyloxy)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
(synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Elemental analysis for $C_{22}H_{31}N_2O_3Cl$ 1/4H_2O

Calculated: C, 64.22; H, 7.72; N, 6.81.
Found: C, 64.36; H, 7.73; N, 6.66.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.90 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.53-1.64 (2H, m), 1.79-1.91 (2H, m), 3.71 (1H, t, J=2.2 Hz), 3.95 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.08 (2H, bs), 4.23 (2H, s), 5.01 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.19-7.23 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.50 (3H, bs).

Example 100

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-isobutoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-butyl (4-butoxy-6-isobutoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 95 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.06 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.51-1.69 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 2.09-2.22 (1H, m), 3.84 (2H, d, J=6.6 Hz), 3.86 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.10 (2H, bs), 4.56 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.69 (1H, bs), 7.04-7.08 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=9.4 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-isobutoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Elemental analysis for $C_{23}H_{37}N_2O_3Cl$ 1/4H_2O
Calculated: C, 64.32; H, 8.80; N, 6.52.
Found: C, 64.31; H, 8.87; N, 6.60.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.89 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.0 Hz); 1.02 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.50-1.68 (2H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 2.03-2.16 (1H, m), 3.92 (2H, d, J=6.6 Hz), 3.93 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.04 (2H, bs), 4.23 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.45 (3H, bs).

Example 101

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(cyclopentyloxy)-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-butyl {4-butoxy-6-(cyclopentyloxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 95 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.50-1.70 (4H, m), 1.73-1.98 (8H, m), 3.86 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.10 (2H, bs), 4.55 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.68 (1H, bs), 4.86-4.90 (1H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 8.27-8.32 (1H, m).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(cyclopentyloxy)-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Elemental analysis for $C_{24}H_{37}N_2O_3Cl$ 1/4H_2O

Calculated: C, 65.29; H, 8.56; N, 6.34.

Found: C, 65.27; H, 8.53; N, 6.18.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.89 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.52-2.05 (12H, m), 3.93 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.05 (2H, bs), 4.23 (2H, s), 4.99 (1H, bs), 7.04 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 8.16 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.51 (3H, bs).

Example 102

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(cyclohexylmethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-butyl {4-butoxy-6-(cyclohexylmethoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 95 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.07-1.35 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.51-1.93 (8H, m), 3.83-3.89 (4H, m), 4.10 (2H, bs), 4.55 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.63 (1H, bs), 7.03-7.08 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(cyclohexylmethoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Elemental analysis for $C_{26}H_{41}N_2O_3Cl$
Calculated: C, 67.15; H, 8.89; N, 6.02.
Found: C, 67.00; H, 8.83; N, 6.03.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.89 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.09-1.30 (3H, m), 1.53-1.84 (12H, m), 3.90-3.97 (4H, m), 4.08 (2H, bs), 4.23 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.3, 8.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.47 (3H, bs).

Example 103

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(3,3-dimethyl-2-oxobutoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-butyl {4-butoxy-6-(3,3-dimethyl-2-oxobutoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 95 (1))
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 1.03 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.29 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.51-1.65 (2H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 3.87 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.10 (2H, bs), 4.54 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.69 (1H, bs), 5.01 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(3,3-dimethyl-2-oxobutoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))
Elemental analysis for $C_{25}H_{39}N_2O_4Cl$ 1/4H_2O
Calculated: C, 63.68; H, 8.44; N, 5.94.
Found: C, 63.64; H, 8.32; N, 5.99.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.89 (9H, s), 0.98 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.21 (9H, s), 1.48-1.59 (2H, m), 1.73-1.84 (2H, m), 3.90 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.05 (2H, bs), 4.21 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.90 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.43 (3H, bs).

Example 104

Ethyl {{3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}oxy}acetate hydrochloride

(1) Ethyl {4-butoxy-3-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}methyl}-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}oxy}acetate (synthesized according to the method similar to that in Example 95 (1))

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.98 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.45 (9H, s), 1.52-1.67 (4H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 3.84 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.29 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.55 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.64 (1H, bs), 4.74 (2H, s), 7.02 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.08 (1H, dd, J=1.5, 8.8 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) Ethyl {{3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}oxy}acetate hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Elemental analysis for $C_{23}H_{35}N_2O_5Cl$ $1/2H_2O$

Calculated: C, 59.54; H, 7.82; N, 6.04.

Found: C, 59.81; H, 7.70; N, 5.99.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.89 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.50-1.61 (4H, m), 1.78-1.91 (2H, m), 3.91 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.01 (2H, bs), 4.19 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.21 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.6, 9.0 Hz), 8.20 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.42 (3H, bs).

Example 105

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(1-methyl-2-oxopropoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-butyl {4-butoxy-6-(1-methyl-2-oxopropoxy)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (synthesized according to the method similar to that in Example 95 (1))

32-11

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.44 (9H, s), 1.52-1.70 (5H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 2.19 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.11 (2H, bs), 4.57 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.73 (1H, bs), 7.08-7.17 (2H, m), 8.38 (1H,

d, J=8.8 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(1-methyl-2-oxopropoxy)-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (synthesized according to the method similar to that in Example 1 (7))

Elemental analysis for $C_{23}H_{35}N_2O_4Cl$

Calculated: C, 62.93; H, 8.04; N, 6.38.

Found: C, 62.70; H, 8.29; N, 6.39.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.89 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.48-1.60 (5H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.20 (3H, s), 3.83-4.05 (4H, m), 4.21 (2H, bs), 5.15 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.90 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 8.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.45 (3H, bs).

Example 106

3-Aminomethyl-6-bromo-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone

(1) To a solution of 4-bromophthalic anhydride (50 g, 220 mmol) in benzene (500 mL) was added aluminum chloride (60 g, 450 mmol) by small portions under ice-cooling. The obtained mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was poured into ice water and extracted with a mixed solvent of ethyl acetate - tetrahydrofuran (1/1). The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography and recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether. The precipitated crystals were collected by filtration to give 2-benzoyl-4-bromobenzoic acid (33 g, 49%) as crystals.

Melting point 185-187°C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:7.36-7.73 (7H, m), 7.94 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) A mxiture of 2-benzoyl-4-bromobenzoic acid (25 g, 82 mmol), potassium carbonate (12 g, 87 mmol), diethyl bromomalonate (22 g, 92 mmol), acetone (450 mL) and N,N-dimethylformamide (8 mL) was stirred at room temperature

for 15 h. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was poured into water and extracted with ethyl acetate. The residue was crystallized from hexane and the crystals were collected by filtration. The obtained crystals were added to a mixture of acetic acid (235 mL) and concentrated hydrochloric acid (360 mL) and the mixture was stirred at 120°C for 8 h. The reaction mixture was cooled and concentrated. The residue was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried with anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The precipitated crystals were collected by filtration, washed with diisopropyl ether and dried to give 6-bromo-4-phenyl-1H-isochromene-3-carboxylic acid (17 g, 60%) as crystals.
Melting point 205-206°C.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:7.20-7.28 (3H, m), 7.47-7.55 (3H, m), 7.77 (1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.6 Hz).
(3) A solution of 6-bromo-4-phenyl-1H-isochromene-3-carboxylic acid (8.0 g, 23 mmol) and isobutylamine (23 mL, 230 mmol) in methanol (120 mL) was stirred at room temperature for 15 h. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was acidified with concentrated hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. To the residue was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (150 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the precipitated crystals were collected by filtration with water. The crystals were washed with water and dried to give 6-bromo-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-3-carboxylic acid (8.1 g, 87%) as crystals.
Melting point 233-235°C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.21 (1H, m), 3.99 (2H, d, J=7.6Hz), 7.32-7.38 (3H, m), 7.42-7.47 (3H, m), 7.60 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 8.26 (1H, d, J=8.4Hz).

(4) 6-Bromo-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-3-carboxylic acid (12.3 g, 30.7 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (100 mL), and oxalyl chloride (3.2 mL, 36.8 mmol) and N,N-dimethylformamide (5 drops) were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL). The obtained solution was added dropwise to a suspension of sodium tetrahydroborate (4.0 g, 107 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (50 mL) at 0°C. The obtained mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from diethyl ether - n-hexane to give 6-bromo-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (10.7 g, 90%) as crystals.

Melting point 176-177°C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=6.6Hz), 2.22 (1H, m), 2.35 (1H, t, J=5.8Hz), 4.21 (2H, d, J=7.6Hz), 4.44 (2H, d, J=5.8Hz), 7.10 (1H, d, J=1.8Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 7.50-7.56 (3H, m), 8.20 (1H, d, J=8.4Hz).

(5) To a solution of 6-bromo-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (8.7 g, 22.5 mmol) and pyridine (5 drops) in tetrahydrofuran (30 mL) and toluene (30 mL) was added thionyl chloride (3.4 mL, 47.3 mmol). The obtained mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated, poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over

anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 6-bromo-3-chloromethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (8.2 g, 90%) as crystals.

Melting point 145-146°C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (6H, d, J=6.6Hz), 2.22 (1H, m), 4.17 (2H, d, J=7.6Hz), 4.37(2H, s), 7.14 (1H, d, J=1.8Hz), 7.31-7.37 (2H, m), 7.49-7.55 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 8.34 (1H, d, J=8.4Hz).

(7) A solution of 6-bromo-3-chloromethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (10 g, 24.7 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) and a solution of 2M ammonia in ethanol (200 mL) were sealed in a stainless tube and stirred at 140°C for 5 h. The reaction mixture was cooled and concentrated. The residue was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from diethyl ether and the precipitated crystals were collected by filtration to give 3-aminomethyl-6-bromo-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (5.6 g, 53%) as crystals.

Melting point 129-130°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ:1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.33 (2H, br), 2.12-2.38 (1H, m), 3.65 (2H, s), 4.20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.21-7.35 (2H, m), 7.42-7.60 (4H, m), 8.32 (1H, d, J = 9.0 Hz).

Elemental analysis for $C_{20}H_{21}BrN_2O$

Calculated:C, 62.35; H, 5.49; N, 7.27.

Found: C, 62.36; H, 5.64; N, 7.44.

Example 107

Methyl 3-aminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylate hydrochloride

(1) To a solution of 3-aminomethyl-6-bromo-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 106 (7)) (5.6 g,

14.5 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (20 mg) in tetrahydrofuran (50 mL) was added di-t-butyl dicarbonate (6.3 g, 2.9 mmol). The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from diethyl ether to give 3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-6-bromo-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (6.6 g, 94%) as crystals.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 2.23 (1H, m), 4.06 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.19 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.50 (1H, bs), 7.08 (1H, d, J=2.0Hz), 7.21-7.25 (2H, m), 7.48-7.56 (4H, m), 8.30 (1H, d, J=8.8Hz).

(2) A mixture of 3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-6-bromo-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (3.0 g, 6.2 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (0.45 g, 1.1 mmol) and triethylamine (0.69 g, 6.8 mmol) in dimethyl sulfoxide (30 ml) and methanol (15 ml) was stirred under a carbon monoxide atmosphere at room temperature for 30 min. Palladium acetate (0.25 g, 1.1 mmol) was added to the resulting mixture and the mixture was stirred under a carbon monoxide atmosphere with heating at 80°C for 15 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylate (1.92 g, 83.5%) as crystals.

Melting point 205-206°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{32}N_2O_5$

Calculated: C, 69.81; H, 6.94; N, 6.03.

Found: C, 69.71; H, 6.80; N, 6.13.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.01 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.26 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.09 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.22 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.47 (1H, bs), 7.23-7.28 (2H, m), 7.49-7.56 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=1.0Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.7, 8.0 Hz), 8.52 (1H, d, J=8.0 Hz).

(3) To a solution of methyl 3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylate (0.2 g, 0.43 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was added a solution of 10% hydrogen chloride in methanol (20 mL). The obtained solution was stirred at room temperature for 15 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was crystallized from diethyl ether to give methyl 3-aminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylate hydrochloride (0.17 g, 99%) as crystals.

Elemental analysis for $C_{22}H_{24}N_2O_3$ HCl 1/4H_2O

Calculated: C, 65.18; H, 6.34; N, 6.91.

Found: C, 65.08; H, 6.29; N, 6.86.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.12 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.10 (2H, d, J=6.6 Hz), 7.42-7.46 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.54-7.62 (3H, m), 8.07 (1H, dd, J=8.4 Hz), 8.47 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.58 (3H, s).

Example 108

3-Aminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylic acid hydrochloride

(1) To a solution of methyl 3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylate (synthesized according to the method similar to that in Example 107 (2)) (0.28 g, 0.6 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) and methanol (10 ml) was added 1N sodium hydroxide (5 ml). The obtained mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate.

The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diethyl ether to give 3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylic acid (1.54 g, 98.7%) as crystals.

Elemental analysis for $C_{26}H_{30}N_2O_5$

Calculated: C, 69.31; H, 6.71; N, 6.22.

Found: C, 69.17; H, 6.59; N, 6.27.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.07 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.49 (9H, S), 1.50-1.72 (2H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 3.90 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.00 (2H, d, J=6.8 Hz), 4.55 (2H, d, J=5.0 Hz), 5.37 (1H, bs), 8.08-8.13 (1H, m), 8.35-8.46 (2H, m).

(2) To a solution of 3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylic acid (0.15 g, 0.33 mmol) in tetrahydrofuran (6 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in dioxane (10 mL). The obtained solution was stirred at room temperature for 15 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from diethyl ether to give 3-aminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylic acid hydrochloride (0.09 g, 69%) as crystals.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.89 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.50-1.69 (2H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 1.99-2.12 (1H, m), 3.97 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.99 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.21 (2H, s), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 8.34 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.69 (3H, bs).

Example 109

3-Aminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride [3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide hydrochloride]

(1) A solution of 3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-

isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 108 (1)) (0.6 g, 1.3 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.5 g, 2.6 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.4 g, 2.6 mmol) in N,N-dimethylformamide (3 ml) was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from diethyl ether - n-hexane to give 3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide (0.5 g, 86%) as crystals.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.24 (1H, m), 4.08 (2H, d, J=7.2Hz), 4.20 (2H, d, J=5.4Hz), 4.68 (1H, bs), 5.73 (1H, bs), 6.08 (1H, bs), 7.24-7.29 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=2.0Hz), 7.47-7.56 (3H, m), 7.74 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.45 (1H, d, J=8.8Hz).
(2) To a solution of 3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide (0.15 g, 0.33 mmol) in tetrahydrofuran (6 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in dioxane (10 mL). The obtained solution was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from diethyl ether to give 3-aminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride (0.11 g, 85%) as crystals.
Melting point 240-242°C.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.92 (6H, d, J=6.6Hz), 2.11 (1H, m), 3.87 (2H, d, J=5.6Hz), 4.10 (2H, d, J=7.2Hz), 7.39 (1H, d, 1.4Hz), 7.40-7.43 (2H, m), 7.56-7.62 (4H, m), 8.00 (1H, dd, J=8.4, 1.4Hz), 8.16 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=8.4Hz), 8.61 (3H, bs).

Example 110

3-Aminomethyl-6-benzyloxycarbonylamino-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A solution of 3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 108 (1)) (0.5 g, 1.1 mmol), diphenylphosphoryl azide (0.28 ml, 1.3 mmol) and triethylamine (0.18 ml, 1.3 mmol) in N,N-dimethylformamide (5 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (20 ml) and the mixture was stirred with heating at 100°C for 2 h. To the obtained mixture was added benzyl alcohol (0.14 ml, 1.3 mmol) and the mixture was stirred with heating at 100°C for 1 h. The reaction mixture was cooled, poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from diisopropyl ether to give 6-benzyloxycarbonylamino-3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (0.47 g, 77%) as crystals.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.42 (9H, s), 2.23 (1H, m), 4.05 (2H, d, J=7.6Hz), 4.18 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.47 (1H, bs), 5.13 (2H, s), 6.75 (1H, d, J=1.8Hz), 6.76 (1H, s), 7.21-7.26 (2H, m), 7.34-7.75 (5H, m), 7.45-7.56 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 8.41 (1H, d, J=8.8Hz).

(2) To a solution of 6-benzyloxycarbonylamino-3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (0.07 g, 0.13 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (10 mL). The obtained solution was

stirred at room temperature for 5 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was crystallized from diethyl ether to give 3-aminomethyl-6-benzyloxycarbonylamino-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.05 g, 81%) as crystals.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.08 (1H, m), 3.84 (2H, s), 4.03 (2H, d, J=7.4 Hz), 5.08 (2H, s), 7.22 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.35-7.37 (7H, s), 7.54-7.58 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 8.24 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.44 (3H, s), 10.16 (1H, s).

Example 111

6-Amino-3-aminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride

(1) To a mixed solution of 6-benzyloxycarbonylamino-3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 110 (1)) (0.45 g, 0.81 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) and ethanol (20 ml) was added 5% palladium-carbon (0.1 g). The obtained mixture was hydrogenated at ambient temperature and atmospheric pressure. The catalyst was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The precipitated crystals were collected by filtration to give 6-amino-3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (0.31 g, 87.0%) as crystals.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.99 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.42 (9H, s), 2.22 (1H, m), 3.94 (2H, bs), 4.02 (2H, d, J=7.4Hz), 4.15 (2H, d, J=5.4Hz), 4.40 (1H, bs), 6.12 (1H, d, J=2.2Hz), 6.78 (1H, dd, J=8.8, 2, 2Hz), 7.21-7.26 (2H, m), 7.44-7.53 (3H, m), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz).

(2) 6-Amino-3-aminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride was synthesized from 6-amino-3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone according to the method

similar to that in Example 110 (2).
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.05 (1H, m), 3.76 (2H, bs), 3.99 (2H, d, J=6.6Hz), 5.44 (3H, bs), 6.00 (1H, d, J=2.0Hz), 6.84 (1H, dd, t, J=8.8, 2.0Hz), 7.34-7.38 (2H, m), 7.50-7.59 (3H, m), 8.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.48 (3H, bs).

Example 112

6-Acetylamino-3-aminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A mixture of 6-amino-3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 111 (1)) (0.1 g, 0.24 mmol), acetyl chloride (38 mg, 0.48 mmol), sodium hydrogencarbonate (81 mg, 0.96 mmol), water (0.5 ml) and ethyl acetate (5 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from diisopropyl ether to give 6-acetylamino-3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (80 mg, 73%) as crystals.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.87 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.42 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.23 (1H, m), 4.05 (2H, d, J=7.4Hz), 4.19 (2H, d, J=5.6Hz), 4.60 (1H, bs), 6.95 (1H, s), 7.24-7.28 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.47-7.55 (3H, m), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 8.37 (1H, d, J=8.8Hz).

(2) 6-Acetylamino-3-aminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride was synthesized from 6-acetylamino-3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone according to the method similar to that in Example 110 (2).
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.98 (3H, s), 2.08 (1H, m), 3.84 (2H, s), 4.03 (2H, d, J=7.0Hz), 7.19 (1H, d, J=1.8Hz), 7.35-7.39 (2H, m), 7.49-7.58 (3H, m),

7.86 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.45 (3H, bs), 10.28 (1H, s).

The compounds of the following Examples 113 to 130 were synthesized according to the method similar to that in Example 106.

Example 113

3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-ethyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone

Melting point 126-127°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.39 (2H, br), 1.42 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.64 (2H, s), 4.43 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 2.2 and 8.4 Hz), 7.45-7.57 (3H, m), 8.41 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Elemental analysis for $C_{18}H_{17}ClN_2O \cdot 0.125H_2O$

Calculated: C, 68.62; H, 5.51; N, 8.89.

Found: C, 68.61; H, 5.40; N, 8.84.

Example 114

3-(Aminomethyl)-6-chloro-4-phenyl-2-propyl-1(2H)-isoquinolinone

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.04 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.17 (2H, br), 1.71-1.93 (2H, m), 3.63 (2H, s), 4.28 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.21-7.32 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J = 2.2 and 8.4 Hz), 7.41-7.58 (3H, m), 8.40 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Elemental analysis for $C_{19}H_{19}ClN_2O$

Calculated: C, 69.83; H, 5.86; N, 8.57.

Found: C, 69.97; H, 5.90; N, 8.49.

Example 115

3-(Aminomethyl)-2-butyl-6-chloro-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.23 (2H, br), 1.38-1.60 (2H, m), 1.68-1.84 (2H, m), 3.63 (2H, s), 4.33 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8 Hz), 7.45-7.58 (3H, m), 8.41 (1H, d, J = 8.8 Hz).

Elemental analysis for $C_{20}H_{21}ClN_2O$

Calculated:C, 70.48; H, 6.21; N, 8.22.
Found: C, 70.27; H, 6.18; N, 8.09.

Example 116

3-(Aminomethyl)-6-bromo-2-methyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.30 (2H, br), 3.66 (2H, s), 3.84 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.45-7.59 (4H, m), 8.33 (1H, d, J = 8.8 Hz).

Elemental analysis for $C_{17}H_{15}BrN_2O$

Calculated:C, 59.49; H, 4.41; N, 8.16.
Found: C, 59.61; H, 4.65; N, 7.78.

Example 117

3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-pentyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.20-1.53 (6H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 3.63 (2H, s), 4.31 (2H, t, J = 8.0 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J = 2.2 and 8.4 Hz), 7.45-7.58 (3H, m), 8.40 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Elemental analysis for $C_{21}H_{23}ClN_2O$

Calculated:C, 71.07; H, 6.53; N, 7.89.
Found: C, 70.82; H, 6.34; N, 7.72.

Example 118

3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone

Melting point 123-124°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.18 (2H, br), 2.12-2.38 (1H, m), 3.66 (2H, s), 4.20 (2H, d, J = 7.4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.21-7.31 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J = 1.6 and 8.4 Hz), 7.45-7.58 (3H, m), 8.40 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Elemental analysis for $C_{20}H_{21}ClN_2O$

Calculated:C, 70.48; H, 6.21; N, 8.22.
Found: C, 70.35; H, 6.07; N, 8.10.

Example 119

3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-(cyclohexylmethyl)-4-phenyl-

1(2H)-isoquinolinone

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00-1.47 (8H, m), 1.56-2.00 (5H, m), 3.66 (2H, s), 4.21 (2H, d, J = 6.8 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.22-7.32 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8 Hz), 7.47-7.58 (3H, m), 8.40 (1H, d, J = 8.8 Hz).

Elemental analysis for $C_{23}H_{25}ClN_2O$

Calculated: C, 72.52; H, 6.62; N, 7.35.

Found: C, 72.34; H, 6.76; N, 7.21.

Example 120

3-(Aminomethyl)-6,7-dichloro-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, free base) δ: 0.99 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.36 (2H, br), 2.10-2.35 (1H, m), 3.65 (2H, s), 4.20 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.99 (1H, s), 7.24 (4H, d, J = 7.4 Hz), 8.53 (1H, s).

Elemental analysis for $C_{20}H_{19}Cl_2N_2OF \cdot HCl \cdot H_2O$

Calculated: C, 53.65; H, 4.95; N, 6.26.

Found: C, 53.69; H, 4.84; N, 5.96.

Example 121

3-(Aminomethyl)-6,7-dichloro-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.13 (2H, br), 2.10-2.36 (1H, m), 3.65 (2H, s), 4.20 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.02 (1H, s), 7.20-7.32 (2H, m), 7.45-7.59 (3H, m), 8.54 (1H, s).

Elemental analysis for $C_{20}H_{20}Cl_2N_2O$

Calculated: C, 64.01; H, 5.37; N, 7.46.

Found: C, 63.71; H, 5.39; N, 7.23.

Example 122

3-(Aminomethyl)-6-chloro-2-neopentyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone

Melting point 173-174°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.02 (9H, s), 1.23 (2H, br), 3.71 (2H, s), 4.30 (2H, br), 6.90 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J = 2.2 and 8.4 Hz), 7.42-7.68 (3H, m), 8.39 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Elemental analysis for $C_{21}H_{23}ClN_2O$
Calculated:C, 71.07; H, 6.53; N, 7.89.
Found: C, 70.89; H, 6.54; N, 7.61.

Example 123

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone
Melting point 129-130°C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.23 (2H, br), 2.17-2.40 (1H, m), 3.68 (2H, s), 4.22 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.90-7.00 (1H, m), 7.23-7.34 (2H, m), 7.38-7.57 (5H, m), 8.44-8.52 (1H, m).
Elemental analysis for $C_{20}H_{22}N_2O$
Calculated:C, 78.40; H, 7.24; N, 9.14.
Found: C, 78.30; H, 7.50; N, 9.06.

Example 124

3-(Aminomethyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-i(2H)-isoquinolinone
Melting point 119-120°C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.15 (1H, br), 1.61 (1H, br), 2.14-2.39 (1H, m), 3.67 (2H, s), 4.21 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.88-6.97 (1H, m), 7.20-7.29 (2H, m), 7.40-7.56 (4H, m), 8.43-8.52 (1H, m).
Elemental analysis for $C_{20}H_{21}ClN_2O$
Calculated:C, 70.48; H, 6.21; N, 8.22.
Found: C, 70.36; H, 6.40; N, 8.19.

Example 125

3-(Aminomethyl)-4-(4-methylphenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
Melting point 178-180°C (dec.)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, free base) δ: 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.48 (2H, br), 2.18-2.37 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.69 (2H, s), 4.22 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.95-7.04 (1H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.37-7.53 (2H, m), 8.43-8.53 (1H, m).
Elemental analysis for $C_{21}H_{24}N_2O \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$
Calculated:C, 68.93; H, 7.16; N, 7.66.
Found: C, 69.25; H, 7.11; N, 7.30.

Example 126

3-(Aminomethyl)-6-fluoro-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.12 (2H, br), 2.15-2.38 (1H, m), 3.67 (2H, s), 4.20 (2H, d, J = 7.4 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 2.6 and 10.6 Hz), 7.13 (1H, dt, J = 2.6 and 8.8 Hz), 7.23-7.33 (2H, m), 7.41-7.57 (3H, m), 8.48 (1H, dd, J = 5.8 and 8.8 Hz).

Elemental analysis for $C_{20}H_{21}FN_2O \cdot 0.25H_2O$

Calculated: C, 73.04; H, 6.59; N, 8.52.

Found: C, 73.32; H, 6.72; N, 8.43.

Example 127

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-methoxy-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.26 (2H, br), 2.15-2.38 (1H, m), 3.65 (2H, s), 3.67 (3H, s), 4.18 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.4 and 8.8 Hz), 7.23-7.34 (2H, m), 7.39-7.57 (3H, m), 8.41 (1H, d, J = 8.8 Hz).

Elemental analysis for $C_{21}H_{24}N_2O_2$

Calculated: C, 74.97; H, 7.19; N, 8.33.

Found: C, 74.73; H, 7.40; N, 8.32.

Example 128

3-(Aminomethyl)-6-ethoxy-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.21 (2H, br), 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.13-2.38 (1H, m), 3.65 (2H, s), 3.88 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.18 (2H, d, J = 7.4 Hz), 6.29 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.6 and 8.8 Hz), 7.22-7.32 (2H, m), 7.41-7.55 (3H, m), 8.39 (1H, d, J = 8.8 Hz).

Elemental analysis for $C_{22}H_{26}N_2O_2$

Calculated: C, 75.40; H, 7.48; N, 7.99.

Found: C, 75.43; H, 7.69; N, 8.17.

Example 129

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-6-propoxy-1(2H)-

isoquinolinone

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.4Hz), 0.99 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.32 (2H, br), 1.61-1.82 (2H, m), 2.13-2.38 (1H, m), 3.64 (2H, s), 3.77 (2H, t, J = 6.6Hz), 4.18 (2H, d, J = 7.4 Hz), 6.28 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.6 and 9.2 Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.42-7.56 (3H, m), 8.39 (1H, d, J = 9.2 Hz).

Elemental analysis for $C_{23}H_{28}N_2O_2$

Calculated:C, 75.79; H, 7.74; N, 7.69.

Found: C, 75.81; H, 7.45; N, 7.56.

Example 130

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6,7-dimethoxy-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.34 (2H, br), 2.15-2.40 (1H, m), 3.66 (5H, s), 4.01 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 7.4 Hz), 6.28 (1H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.40-7.57 (3H, m), 7.87 (1H, s).

Elemental analysis for $C_{22}H_{26}N_2O_3 \cdot 0.5H_2O$

Calculated:C, 70.38; H, 7.25; N, 7.46.

Found: C, 70.56; H, 7.36; N, 7.39.

Example 131

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carbonitrile hydrochloride

(1) A solution of 3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide (synthesized according to the method similar to that in Example 109 (1)) (0.3 g, 0.67 mmol) and cyanuric chloride (0.37 g, 2 mmol) in N,N-dimethylformamide (3 mL) was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed successively with water, 10% aqueous citric acid solution, saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give a amorphous solid of

tert-butyl (6-cyano-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.28 g, 97%).
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 2.24 (1H, m), 4.09 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.23 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.43 (1H, bs), 7.21-7.29 (3H, m), 7.51-7.59 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J=1.4, 8.0 Hz), 8.55 (1H, d, J=8.0 Hz).
(2) 3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carbonitrile hydrochloride was synthesized from tert-butyl (6-cyano-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate in the same manner as in Example 1 (7).
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.11 (1H, m), 3.89 (2H, s), 4.11 (2H, d, J=7.4Hz), 7.22 (1H, d, J=1.6Hz), 7.42-7.46 (2H, m), 7.58-7.61 (3H, m), 7.97 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.48 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.67 (3H, bs).

Example 132

3-(Aminomethyl)-4-phenyl-6-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
(1) A mixture of 3-tert-butoxycarbonylaminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 108 (1)) (100 mg, 0.22 mmol), hydrochloric acid 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride(63 mg, 0.33 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (30 mg, 0.22 mmol), pyrrolidine (31 mg, 0.44 mmol) and N,N-dimethylformamide (3 mL) was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was poured into 10% aqueous citric acid solution and extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-6-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1(2H)-isoquinolinone (70 mg, 64%) as an amorphous solid.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s),

1.79-1.99 (4H, m), 2.25 (1H, m), 3.21 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.57 (2H, t, J=6.8Hz), 4.09 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.21 (2H, d, J=6.0Hz), 4.44 (1H, bs), 7.08 (1H, d, J=1.6Hz), 7.21-7.27 (2H, m), 7.45-7.51 (3H, m), 7.56 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 8.50 (1H, d, J=8.4Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-6-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride was synthesized from 3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-6-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1(2H)-isoquinolinone in the same manner as in Example 1 (7).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.70-1.90 (4H, m), 2.11 (1H, m), 3.20 (2H, t, J=6.4Hz), 3.90 (2H, t, J=6.2Hz), 3.88 (2H, s), 4.09 (2H, d, J=7.4Hz), 6.96 (1H, d, J=1.6Hz), 7.39-7.44 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.69 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 8.37 (1H, d, J=8.4Hz), 8.55 (3H, bs).

The compounds of the following Examples 133 to 141 were synthesized according to the method similar to that in Example 132.

Example 133

3-Aminomethyl-N-benzyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.11 (1H, m), 3.88 (2H, s), 4.09 (2H, d, J=6.6Hz), 4.36 (2H d, J=6.0Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 7.40-7.45 (3H, m), 7.57-7.60 (3H, m), 8.04 (1H, d, J=8.4Hz), 8.41 (1H, d, J=8.4Hz), 8.52 (3H, bs), 9.28 (1H, t, J=6.0Hz).

Example 134

3-Aminomethyl-2-isobutyl-N-methyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.11 (1H, m), 2.72 (3H, d, J=4.8Hz), 3.87 (2H, s), 4.09 (2H, d, J=6.8Hz), 7.39-7.43 (3H, m), 7.54-7.60 (3H, m), 7.95 (1H, dd, J=8.6, 1.6Hz), 8.39 (1H, d, J=8.6Hz), 8.60 (3H, bs), 8.64 (1H, t, J=4.8Hz).

Example 135

3-Aminomethyl-N-cyclopropyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.49-0.59 (2H, m), 0.62-0.71 (2H, m), 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.11 (1H, m), 2.73 (1H, m), 3.88 (2H, s), 4.08 (2H, d, J=7.0Hz), 7.39 (1H, d, J=1.4Hz), 7.40-7.43 (2H, m), 7.58-7.61 (3H, m), 7.94 (1H, dd, J=8.4, 1.4Hz), 8.37 (1H, d, J=8.4Hz), 8.46 (3H, bs), 8.66 (1H, t, J=4.0Hz).

Example 136

3-Aminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-N-propyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.83 (3H, t, J=7.4Hz), 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.40-1.60 (2H, m), 2.11 (1H, m), 3.15 (2H, m), 3.88 (2H, s), 4.08 (2H, d, J=7.0Hz), 7.39 (1H, d, J=1.6Hz), 7.39-7.43 (2H, m), 7.57-7.60 (3H, m), 7.97 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 8.39 (1H, d, J=8.4Hz), 8.45 (3H, bs), 8.66 (1H, t, J=4.8Hz).

Example 137

3-Aminomethyl-N-ethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.07 (3H, t, J=7.0), 2.11 (1H, m), 3.15-3.29 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.08 (2H, d, J=7.0Hz), 7.38-7.43 (3H, m), 7.55-7.63 (3H, m), 7.97 (1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 8.38 (1H, d, J=8.4Hz), 8.45 (3H, bs), 8.68 (1H, t, J=5.0Hz).

Example 138

3-Aminomethyl-N,N-dimethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.11 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.08 (2H, d, J=7.4Hz), 6.84 (1H, d, J=1.0Hz), 7.39-7.43 (2H, m), 7.54-7.61 (4H, m), 8.37 (1H, d, J=8.6Hz), 8.50 (3H, bs).

Example 139

Ethyl N-[(3-aminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-yl)carbony]glycinate hydrochloride

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.17 (3H, t,

J=7.2Hz), 2.11 (1H, m), 3.88 (2H, s), 3.94 (2H, d, J=5.6Hz), 4.08 (2H, q, J=7.2Hz), 4.08 (2H, d, J=7.0Hz), 7.39-7.43 (3H, m), 7.57-7.60 (3H, m), 8.00 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 8.43 (1H, d, J=8.4Hz), 8.43 (3H, bs), 9.15 (1H, t, J=5.6Hz).

Example 140

3-(Aminomethyl)-6-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.20-1.80 (6H, m), 2.11 (1H, m), 2.90-3.30 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.89 (2H, s), 4.07 (2H, d, J=6.4Hz), 4.80 (1H, bs), 6.83 (1H, m), 7.40-7.43 (2H, m), 7.54-7.61 (4H, m), 8.38 (1H, d, J=8.4Hz), 8.46 (3H, bs).

Example 141

3-Aminomethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.12 (1H, m), 3.89 (2H, s), 4.00-4.10 (4H, m), 7.39-7.44 (3H, m), 7.57-7.61 (3H, m), 8.02 (1H, dd, J=8.6, 1.4Hz), 8.44 (1H, d, J=8.4Hz), 8.46 (3H, bs), 9.31 (1H, t, J=6.3Hz).

Example 142

3-Aminomethyl-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride

(1) To a solution of 4-bromophthalic anhydride (50 g, 220 mmol) in fluorobenzene (300 mL) was added aluminum chloride (60 g, 450 mmol) by small portions under ice-cooling. The obtained mixture was stirred at room temperature for 15 h. The reaction mixture was poured into ice water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with 1N hydrochloric acid and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from ethyl acetate-diisopropyl ether and the precipitated crystals were collected by filtration. The crystals were recrystallized from ethyl acetate to give a solid of a mixture (9:1)(7 g, 10%) of 2-(4-

fluorobenzoyl)-4-bromobenzoic acid and 2-(4-fluorobenzoyl)-5-bromobenzoic acid.
2-(4-fluorobenzoyl)-4-bromobenzoic acid: ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7.06-7.17 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=2.0Hz), 7.69-7.79 (3H, m), 7.95 (1H, d, J=8.4 Hz).
(2) A solid of 6-bromo-4-(4-fluorophenyl)-1H-isochromene-3-carboxylic acid (5.5 g, 69%) was obtained from 2-(4-fluorobenzoyl)-4-bromobenzoic acid (7 g, 22 mmol) in the same manner as in Example 106 (2).
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7.21-7.27 (5H, m), 7.79 (1H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.6 Hz).
(3) 6-Bromo-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-3-carboxylic acid (5.3 g, 85%) was obtained as crystals from 6-bromo-4-(4-fluorophenyl)-1H-isochromene-3-carboxylic acid (5.4 g, 14.9 mmol) in the same manner as in Example 106 (3).
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.94 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.28 (1H, m), 4.02 (2H, d, J=7.4Hz), 7.12-7.25 (3H, m), 7.33-7.41 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 8.34 (1H, d, J=8.4Hz).
(4) 6-Bromo-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (4.9 g, 96%) was obtained as crystals from 6-bromo-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-3-carboxylic acid (5.3 g, 12.6 mmol) in the same manner as in Example 106 (4).
Melting point 194-196°C.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=7.0Hz), 1.94 (1H, t, J=6.0Hz), 2.21 (1H, m), 4.20 (2H, d, J=7.4Hz), 4.44 (2H, d, J=5.6Hz), 7.09 (1H, d, J=1.8Hz), 7.18-7.34 (4H, m), 7.52 (1H, dd, J=8.6, 1.8Hz), 8.26(1H, d, J=8.6Hz).
(5) 6-Bromo-3-chloromethyl-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (4.5 g, 90%) was obtained as crystals from 6-bromo-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (4.8 g, 11.9 mmol) in the same manner as in Example 106 (5).
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=7.0Hz), 2.21 (1H, m), 4.17 (2H, d, J=7.2Hz), 4.36(2H, s), 7.11 (1H, d,

J=1.8Hz), 7.19-7.36 (4H, m), 7.60 (1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 8.34 (1H, d, J=8.4Hz).

(6) 3-(Tert-butoxycarbonylaminomethyl)-6-bromo-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (4.5 g, 86%) was obtained as crystals from 6-bromo-3-chloromethyl-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (4.5 g, 10.6 mmol) in the same manner as in Example 106 (6), (7).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ:0.99 (6H, d, J =7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 2.19 (1H, m), 4.05 (2H, d, J=7.2Hz), 4.18 (2H, d, J = 5.0Hz), 4.43 (1H, bs), 7.05 (1H, d, J =1.8Hz), 7.21-7.24 (4H, m), 7.56 (1H, dd, J=8.6, 1.8Hz), 8.31 (1H, d, J=8.6Hz).

(7) Methyl 3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylate (1.4 g, 33%) was obtained as crystals from 3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-6-bromo-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (4.5 g, 8.9 mmol) in the same manner as in Example 107 (2).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=7.0Hz), 1.43 (9H, s), 2.24 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.08 (2H, d, J=7.4Hz), 4.21 (2H, d, J=5.0Hz), 4.45 (1H, bs), 7.22-7.26 (4H, m), 7.62 (1H, d, J=2.0Hz), 8.05 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 8.52 (1H, d, J=8.4Hz).

(8) 3-(tert-Butoxycarbonylaminomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylic acid (1.1 g, 92%) was obtained as a solid from methyl 3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylate (1.2 g, 2.5 mmol) in the same manner as in Example 108 (1).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.17 (2H, m), 3.93 (2H, d, J=7.6Hz), 3.99 (2H, d, J=4.4Hz), 7.33 (1H, bs), 7.37-7.48 (4H, m), 7.51 (1H, d, J=1.4H), 8.00 (1H, dd, J=8.4, 1.4Hz), 8.40 (1H, d, J=8.4Hz).

(9) 3-(Tert-butoxycarbonylaminomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide (0.57 g, 95%) was obtained as a solid from 3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylic acid (0.6 g, 1.3 mmol) in the same manner as in Example 109 (1).
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=7.0Hz), 1.44 (9H, s), 2.26 (2H, m), 4.07 (2H, d, J=6.8Hz), 4.20 (2H, d, J=4.8Hz), 4.62 (1H, bs), 5.12 (1H, bs), 6.03 (1H, bs), 7.22-7.26 (4H, m), 7.38 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=8.0Hz), 8.44 (1H, bs).
(10) To a solution of 3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide (0.5 g, 1.1 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (10 mL). The obtained solution was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was crystallized from diethyl ether to give 3-aminomethyl-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride (0.37 g, 85%) as crystals.
Melting point 218-220°C.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6Hz), 2.10 (1H, m), 3.86 (2H, d, J=4.6Hz), 4.08 (2H, d, J=7.4Hz), 7.36-7.46 (5H. m), 7.59 (1H, s), 8.00 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 8.17 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=8.4Hz), 8.55 (3H, bs).

Example 143

Methyl 3-aminomethyl-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylate hydrochloride
This compound was synthesized from methyl 3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylate in the same manner as in Example 142(10).
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.11 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.08 (2H, d, J=7.8Hz), 7.39-

7.52 (5H, m), 8.08 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 8.46 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.50 (3H, s).

Example 144

3-Aminomethyl-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylic acid hydrochloride

This compound was synthesized from 3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylic acid in the same manner as in Example 142(10).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.14 (1H, m), 3.89 (2H, s), 4.08 (1H, s, J=7.8Hz), 7.39-7.52 (5H, m), 8.06 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 8.44 (1H, d, J=8.4Hz), 8.50 (3H, bs).

Example 145

3-Aminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide [3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide]

To a solution of 3-aminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride (2.04 g, 5 mmol) in water (20 mL) was added 1N sodium hydroxide (10 mL) and the obtained mixture was stirred at room temperature for 10 min. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate to give 3-aminomethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide (0.87 g, 82.9%) as crystals.

Melting point: 208°C.

Elemental analysis for $C_{21}H_{23}N_3O_2$

Calculated: C, 72.18; H, 6.63; N, 12.03.

Found: C, 72.10; H, 6.56; N, 11.88.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.42 (2H, bs), 2.20-2.34 (1H, m), 3.68 (2H, s), 4.23 (2H, d, J=7.6 Hz), 5.72 (1H, bs), 6.01 (1H, bs), 5.89 (1H, bs), 7.26-7.31

(2H, m), 7.20 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.46-7.57 (3H, m), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.54 (1H, d, J=8.4 Hz).

Powder X-ray crystal diffraction data

Diffraction angle: 2θ(°)	spacing: d value (angstrom)
5.98	14.8
7.88	11.2
8.44	10.5
17.1	5.19

Recrystallization from ethyl acetate in the same manner gave crystals in a different crystal form.

Powder X-ray crystal diffraction data

Diffraction angle: 2θ(°)	spacing: d value (angstrom)
7.22	11.4
9.80	9.02
12.1	7.32
13.5	6.53
17.9	4.94
19.6	4.52
20.6	4.30
21.8	4.08

Example 146

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide hydrochloride

(1) A solution of 4-bromophthalic anhydride (22.70 g, 100 mmol) and ethyl 2-(cyclopropylmethylamino)acetate (18.87 g, 120 mmol) in tetrahydrofuran (150 mL) was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in N,N-dimethylformamide (150 mL), and potassium carbonate (14.82 g, 100 mmol) and ethyl iodide (9.6 mL, 120 mmol) were added thereto. The mixture was stirred at room

temperature for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethanol (150 mL) and 20% sodium ethoxide ethanol solution (68.10 g, 200 mmol) was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid (300 mL) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography and the component eluted earlier was concentrated to give ethyl 7-bromo-2-cyclopropylmethyl-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (11.14 g, 30.4%) as crystals.
Melting point 105-105.5°C.
Elemental analysis for $C_{16}H_{16}NO_4Br$
Calculated: C, 52.48; H, 4.40; N, 3.82.
Found: C, 52.50; H, 4.31; N, 3.80.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.32-0.54 (4H, m), 0.97-1.14 (1H, m), 1.47 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.34 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.45 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.85 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.02 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.59 (1H, d, J=2.6 Hz), 11.25 (1H, s).

The component eluted later was concentrated to give ethyl 6-bromo-2-cyclopropylmethyl-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (11.02 g, 30.1%) as crystals.
Melting point 64-65°C.
Elemental analysis for $C_{16}H_{16}NO_4Br$
Calculated: C, 52.48; H, 4.40; N, 3.82.
Found: C, 52.36; H, 4.31; N, 3.87.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.32-0.54 (4H, m), 0.97-1.13 (1H, m), 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.33 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.52 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.30 (1H, d, J=2.0 Hz), 11.16 (1H, s).

(2) To a solution of ethyl 6-bromo-2-cyclopropylmethyl-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (7.32 g, 20 mmol), 1-butanol (2.7 mL, 30 mmol) and tributylphosphine (10.0 mL, 40 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (10.09 g, 40 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 6-bromo-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (7.24 g, 85.8%) as an oil.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.39-0.57 (4H, m), 1.02 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.13-1.31 (1H, m), 1.45 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.46-1.63 (2H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 3.90 (2H, d, J=7.0 Hz), 3.96 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.47 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.78 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.29 (1H, dd, J=5.4, 8.6 Hz).

(3) To a solution of ethyl 6-bromo-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (7.18 g, 17 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) and ethanol (20 mL) was added an aqueous solution (10 mL) of sodium hydroxide (2.04 g, 51 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 12 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals was recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 6-bromo-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (6.41 g, 95.7%) as crystals.

Melting point 166-167°C.

Elemental analysis for $C_{18}H_{20}NO_4Br$

Calculated: C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55.

Found: C, 54.78; H, 4.98; N, 3.27.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.41-0.57 (4H, m), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.22-1.35 (1H, m), 1.45-1.63 (2H, m), 1.75-1.89 (2H, m), 3.98-4.08 (4H, m), 7.63 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.68 (1H, bs), 7.82 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.24 (1H, d, J=8.8 Hz).

(4) To a solution of 6-bromo-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (6.31 g, 16 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) were added oxalyl chloride (1.7 mL, 19.2 mmol) and N,N-dimethylformamide (2 drops), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL). The obtained solution was added dropwise to a suspension of sodium tetrahydroborate (2.11 g, 56 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (30 mL) at 0°C. The obtained mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 6-bromo-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-3-hydroxymethyl-1(2H)-isoquinolinone (5.87 g, 96.5%) as crystals.
Melting point 111-112°C.
Elemental analysis for $C_{18}H_{22}NO_3Br$
Calculated: C, 56.85; H, 5.83; N, 3.68.
Found: C, 56.69; H, 5.67; N, 3.59.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.42-0.58 (4H, m), 1.04 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.12-1.25 (1H, m), 1.49-1.68 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 2.48 (1H, bs), 3.88 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.19 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.83 (2H, s), 7.56 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.79 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz).

(5) To a solution of 6-bromo-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-3-hydroxymethyl-1(2H)-isoquinolinone (5.70 g, 15 mmol) in toluene (50 mL) was added thionyl chloride (2.2 mL, 30 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 6-bromo-4-butoxy-3-chloromethyl-2-cyclopropylmethyl-1(2H)-isoquinolinone (5.72 g, 95.7%) as crystals.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.44-0.61 (4H, m), 1.02-1.30 (4H, m), 1.53-1.68 (2H, m), 1.71-1.97 (2H, m), 4.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.21 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.84 (2H, s), 7.63 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.4 Hz).

(6) A solution of 6-bromo-4-butoxy-3-chloromethyl-2-cyclopropylmethyl-1(2H)-isoquinolinone (5.58 g, 14 mmol) and potassium phthalimide (3.89 g, 21 mmol) in N,N-dimethylformamide (50 mL) was stirred at room temperature for 5 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - n-hexane to give 2-[(6-bromo-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (6.57 g, 94.7%) as crystals.
Melting point 156-157°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{25}N_2O_4Br$
Calculated: C, 61.30; H, 4.95; N, 5.50.
Found: C, 61.39; H, 5.06; N, 5.47.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.45-0.50 (4H, m), 0.97-1.08 (4H, m), 1.44-1.61 (1H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 3.99 (2H, t, J=6.7

Hz), 4.16 (2H, d, J=6.2 Hz), 5.07 (2H, s), 7.59 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.71-7.85 (4H, m), 7.86 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8 Hz).

(7) To a solution of 2-[(6-bromo-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (6.62 g, 13 mmol) in ethanol (50 mL) was added hydrazine monohydrate (0.13 mL, 2.7 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 1 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL) and di-t-butyl dicarbonate (4.5 mL, 19.5 mmol) was added thereto. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give tert-butyl (6-bromo-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (4.41 g, 70.8%) as crystals.

Melting point 118-119°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{31}N_2O_4Br$

Calculated: C, 57.62; H, 6.52; N, 5.84.

Found: C, 57.79; H, 6.37; N, 5.71.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.50-0.55 (4H, m), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.13-1.26 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.47-1.68 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.09 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.53 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.79 (1H, bs), 7.58 (1H, dd, J=2.0, 8, 6 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.6 Hz).

(8) A mixture of tert-butyl (6-bromo-4-butoxy-2-

cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)-methylcarbamate (4.08 g, 8.5 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (0.35 g, 0.85 mmol) and triethylamine (1.3 mL, 9.4 mmol) in dimethyl sulfoxide (60 mL) and methanol (40 mL) was stirred under a carbon monoxide atmosphere at room temperature for 30 min. To the obtained mixture was added palladium acetate (0.19 g, 0.85 mmol) and the mixture was stirred under a carbon monoxide atmosphere at 70°C for 15 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate (3.41 g, 87.7%) as crystals.
Melting point 139-140°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{34}N_2O_6$
Calculated: C, 65.48; H, 7.47; N, 6.11.
Found: C, 65.59; H, 7.53; N, 6.13.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.52-0.55 (4H, m), 1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.15-1.30 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.53-1.68 (2H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.99 (3H, s), 3.91 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.56 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.81 (1H, bs), 8.09 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 8.40 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.48 (1H, d, J=8.4 Hz).
(9) To a solution of methyl 4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate (2.98 g, 6.5 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and methanol (10 mL) was added 1N sodium hydroxide (10 mL). The obtained mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous

magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (2.62 g, 90.7%) as crystals.
Melting point 197-198°C.
Elemental analysis for $C_{24}H_{32}N_2O_6$
Calculated: C, 64.85; H, 7.26; N, 6.30.
Found: C, 64.95; H, 7.26; N, 6.29.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.51-0.53 (4H, m), 1.07 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.13-1.30 (1H, m), 1.50 (9H, s), 1.53-1.72 (2H, m), 1.85-1.99 (2H, m), 3.91 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.09 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.56 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.47 (1H, bs), 8.08 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.30 (1H, bs), 8.39 (1H, d, J=8.5 Hz).

(10) A solution of 4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (0.89 g, 2 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.77 g, 4 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.61 g, 4 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide (0.82 g, 93.2%) as crystals.
Melting point 202-203°C.
Elemental analysis for $C_{24}H_{33}N_3O_5$
Calculated: C, 64.99; H, 7.50; N, 9.47.
Found: C, 64.89; H, 7.68; N, 9.42.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.52-0.56 (4H, m), 1.03 (3H, t, J=7.1

Hz), 1.18-1.29 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.49-1.66 (2H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 3.87 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.10 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.54 (2H, d, J=5.4 Hz), 5.24 (1H, bs), 6.03 (1H, bs), 6.60 (1H, bs), 7.72 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 8.04 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.4 Hz).

(11) To a solution of 4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide (0.27 g, 0.6 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL) and the obtained solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol-diethyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide hydrochloride (0.21 g, 91.3%) as crystals.

Melting point 164-165°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{26}N_3O_3Cl$ $0.5H_2O$

Calculated: C, 58.68; H, 7.00; N, 10.81.

Found: C, 59.03; H, 6.85; N, 10.82.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.45-0.49 (4H, m), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.09-1.21 (1H, m), 1.52-1.63 (2H, m), 1.83-1.99 (2H, m), 3.99 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.08 (2H, d, J=6.4 Hz), 4.23 (2H, s), 7.71 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.23 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.38 (1H, s), 8.68 (3H, bs).

Example 147

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) To a solution of 4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (Example 146 (9)) (0.45 g, 3.5 mmol) and N-methylmorpholine (0.13 mL, 1.2 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was added ethyl chloroformate (0.12 mL, 1.2 mmol) at 0°C, and the mixture was stirred at 0°C for 10 min. To the obtained

mixture were added sodium tetrahydroborate (0.11 g, 3 mmol) and methanol (5 mL), and the mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The precipitated crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl (4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-6-hydroxymethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.33 g, 76.7%) as crystals.

Melting point 171-172°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{34}N_2O_5$

Calculated: C, 66.95; H, 7.96; N, 6.51.

Found: C, 66.65; H, 7.82; N, 6.63.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.51-0.56 (4H, m), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.19-1.26 (1H, m), 1.49-1.57 (11H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 2.27 (1H, bs), 3.82 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.07 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.51 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.80 (2H, s), 5.53 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.46 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=8.2 Hz).

(2) To a solution of 4 tert-butyl (4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-6-hydroxymethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.45 g, 3.5 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was added manganese dioxide (0.12 g) and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. Manganese dioxide was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl (4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-6-formyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.33 g, 76.7%) as crystals.

Melting point 151-152°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{32}N_2O_5$

Calculated: C, 67.27; H, 7.53; N, 6.54.

Found: C, 67.08; H, 7.55; N, 6.54.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.53-0.56 (4H, m), 1.06 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.16-1.28 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.55-1.68 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 3.92 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.14 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.57 (2H, d, J=5.7 Hz), 4.82 (1H, bs), 7.96 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.19 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 10.19 (1H, s).

(3) A solution of tert-butyl (4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-6-formyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.34 g, 0.8 mmol), p-toluenesulfonylmethyl isocyanide (0.16 g, 0.8 mmol) and potassium carbonate (0.22 g, 1.6 mmol) in methanol (10 mL) was refluxed under heating for 30 min. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography and the precipitated crystals were recrystallized from ethyl acetate-diisopropyl ether to give tert-butyl [4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.33 g, 76.7%) as crystals.

Melting point 160-161°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{33}N_3O_5$

Calculated: C, 66.79; H, 7.11; N, 8.99.

Found: C, 66.63; H, 7.14; N, 9.01.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.52-0.56 (4H, m), 1.07 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.12-1.26 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.58-1.71 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 3.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.12 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.56 (2H, d, J=5.7 Hz), 4.84 (1H, bs), 7.53 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 7.97 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.02 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=8.4 Hz).

(4) To a solution of tert-butyl [4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.19 g, 0.4 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen

chloride in ethyl acetate (5 mL) and the obtained solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol-diethyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.15 g, 93.8%) as crystals.
Melting point 124-126°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{26}N_3O_3Cl$ 1.25H_2O
Calculated: C, 59.15; H, 6.74; N, 9.85.
Found: C, 59.12; H, 6.58; N, 9.71.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.46-0.49 (4H, m), 1.03 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.15-1.28 (1H, m), 1.54-1.69 (2H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 3.99 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.08 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.23 (2H, d, J=5.4 Hz), 7.99-8.01 (3H, m), 8.36 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.63 (1H, s), 8.74 (3H, bs).

Example 148

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide hydrochloride

(1) To a solution of ethyl diethylphosphonoacetate (0.99 mL, 5 mmol) in N,N-dimethylformamide (30 mL) was added sodium hydride (0.20 g, 5 mmol)(60% in oil) and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. To the obtained mixture was added a solution of tert-butyl (4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-6-formyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (Example 2 (2))(2.14 g, 5 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl (E)-3-(4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-

1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)-2-propenate (1.92 g, 77.1%) as crystals.
Melting point 166-167°C.
Elemental analysis for $C_{28}H_{38}N_2O_6$
Calculated: C, 67.45; H, 7.68; N, 5.62.
Found: C, 67.40; H, 7.65; N, 5.44.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.51-0.55 (4H, m), 1.06 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.14-1.27 (1H, m), 1.37 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.46 (9H, s), 1.47-1.69 (2H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.12 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.30 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.55 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.78 (1H, bs), 6.58 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.78 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.79 (1H, d, J=15.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) To a solution of ethyl (E)-3-(4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)-2-propenate (1.00 g, 2 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and ethanol (10 mL) was added 1N sodium hydroxide (4 mL). The obtained mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give (E)-3-(4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)-2-propenic acid (0.92 g, 97.9%) as crystals.
Melting point 229-230°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{34}N_2O_6$
Calculated: C, 66.36; H, 7.28; N, 5.95.
Found: C, 66.05; H, 7.22; N, 5.66.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.50-0.55 (4H, m), 1.07 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.12-1.28 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.49-1.70 (2H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.10 (2H, d,

J=6.6 Hz), 4.55 (2H, d, J=5.0 Hz), 5.12 (1H, bs), 6.59 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=16.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.2 Hz).

(3) A solution of (E)-3-(4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)-2-propenic acid (0.71 g, 1.5 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.58 g, 3 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.46 g, 3 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give (E)-3-(4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)-2-propenamide (0.67 g, 95.7%) as crystals.

Melting point 198-199°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{35}N_3O_5$ $0.5H_2O$

Calculated: C, 65.87; H, 7.55; N, 8.86;

Found: C, 65.86; H, 7.89; N, 8.68.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.50-0.54 (4H, m), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.12-1.26 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.48-1.67 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.10 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.54 (2H, d, J=5.2 Hz), 5.40 (1H, bs), 5.89 (1H, bs), 6.05 (1H, bs), 6.60 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 7.69 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.73 (1H, d, J=15.8 Hz), 8.31 (1H, d, J=8.4 Hz).

(4) To a solution of (E)-3-(4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-1-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)-2-propenamide (0.38 g, 0.8 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL) and the obtained solution was stirred at room temperature for 2

h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol - diisopropyl ether to give (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide hydrochloride (0.31 g, 96.9%) as crystals.
Melting point 188-190°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{28}N_3O_3Cl\ 2H_2O$
Calculated: C, 57.07; H, 7.30; N, 9.51.
Found: C, 56.82; H, 7.06; N, 9.49.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.45-0.48 (4H, m), 1.02 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.13-1.24 (1H, m), 1.47-1.69 (2H, m), 1.79-1.99 (2H, m), 4.05 (2H, bs), 4.22 (2H, bs), 4.32 (2H, bs), 6.85 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.28 (1H, bs), 7.63 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.80-7.88 (3H, m), 8.30 (1H, d, J=7.0 Hz), 8.68 (3H, bs).

Example 149

2-[[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide hydrochloride
(1) A solution of 4-fluorophthalic anhydride (24.99 g, 150 mmol) and ethyl 2-(cyclopropylmethylamino)acetate (23.58 g, 150 mmol) in tetrahydrofuran (200 mL) was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in N,N-dimethylformamide (200 mL) and potassium carbonate (20.73 g, 150 mmol) and ethyl iodide (14.4 mL, 180 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethanol (300 mL) and a solution of 20% sodium ethoxide ethanol solution (102 g, 300 mmol) was

added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid (300 mL) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography and the component eluted earlier was concentrated to give ethyl 2-cyclopropylmethyl-7-fluoro-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (13.11 g, 28.6%) as crystals.
Melting point 88-89°C.
Elemental analysis for $C_{16}H_{16}NO_4F$
Calculated: C, 62.94; H, 5.28; N, 4.59.
Found: C, 62.96; H, 5.23; N, 4.61.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.34-0.52 (4H, m), 1.04-1.13 (1H, m), 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.35 (2H, d, J=6.9 Hz), 4.51 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.44-7.50 (1H, m), 8.09 (1H, dd, J=2.6, 6.2 Hz), 8.19 (1H, dd, J=6.2, 8.4 Hz), 11.36 (1H, s).

The component eluted later was concentrated to give ethyl 2-cyclopropylmethyl-6-fluoro-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (9.34 g, 20.4%) as crystals.
Melting point 61-62°C.
Elemental analysis for $C_{16}H_{16}NO_4F$
Calculated: C, 62.94; H, 5.28; N, 4.59.
Found: C, 62.75; H, 5.14; N, 4.64.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.32-0.54 (4H, m), 1.00-1.16 (1H, m), 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.33 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.52 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.33-7.43 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J=2.6, 9.2 Hz), 8.46 (1H, dd, J=5.4, 8.8 Hz), 11.14 (1H, s).
(2) To a solution of ethyl 2-cyclopropylmethyl-6-fluoro-4-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (9.16 g, 30 mmol), 1-butanol (3.3 mL, 45 mmol) and tributylphosphine (14.9 mL, 60 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (15.14 g, 60 mmol) and the mixture was stirred at room

temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-6-fluoro-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (9.24 g, 85.2%) as an oil.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.39-0.57 (4H, m), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.12-1.21 (1H, m), 1.41-1.62 (5H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 3.91 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.96 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.47 (2H, q, J=7.3 Hz), 7.19-7.30 (1H, m), 8.73 (1H, dd, J=2.4, 9.4 Hz), 8.46 (1H, dd, J=5.4, 8.8 Hz).

(3) To a solution of ethyl 4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-6-fluoro-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (9.03 g, 25 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) and ethanol (30 mL) was added sodium hydroxide (3.00 g, 75 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 12 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in benzyl alcohol (20 mL) and the obtained solution was added dropwise to a solution of sodium hydride (5.0 g, 125 mmol)(60% in oil) in benzyl alcohol (20 mL). The obtained mixture was stirred at 150°C for 12 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give 6-benzyloxy-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (7.31 g, 69.4%) as crystals. Melting point 178-179°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{27}NO_5$

Calculated: C, 71.24; H, 6.46; N, 3.32.

Found: C, 71.21; H, 6.68; N, 3.23.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.41-0.52 (4H, m), 0.97 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.18-1.32 (1H, m), 1.38-1.57 (2H, m), 1.67-1.80 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.00 (2H, d, J=7.0 Hz), 5.17 (2H, s), 6.55 (1H, bs), 6.98 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 7.30-7.44 (5H, m), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz).

(4) To a solution of 6-benzyloxy-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (7.16 g, 17 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) were added oxalyl chloride (1.8 mL, 20.4 mmol) and N,N-dimethylformamide (3 drops), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL). The obtained solution was added dropwise to a suspension of sodium tetrahydroborate (2.25 g, 59.5 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (50 mL) at 0°C. The obtained mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give 6-benzyloxy-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-3-hydroxymethyl-1(2H)-isoquinolinone (1.72 g, 57.1%) as crystals.
Melting point 96-97°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{29}NO_4$
Calculated: C, 73.68; H, 7.17; N, 3.44.
Found: C, 73.53; H, 7.10; N, 3.39.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.45-0.55 (4H, m), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.12-1.24 (1H, m), 1.44-1.62 (2H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 3.79 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.17 (2H, d, J=6.4 Hz), 4.82 (2H, d, J=5.2 Hz), 5.19 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.31-7.48 (5H, m), 8.28

(1H, d, J=8.8 Hz).

(5) To a suspension of 6-benzyloxy-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-3-hydroxymethyl-1(2H)-isoquinolinone (6.11 g, 15 mmol) in toluene (50 mL) was added thionyl chloride (2.2 mL, 30 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 6-benzyloxy-4-butoxy-3-chloromethyl-2-cyclopropylmethyl-1(2H)-isoquinolinone (6.17 g, 96.7%) as crystals.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.47-0.55 (4H, m), 1.03 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.06-1.18 (1H, m), 1.48-1.63 (2H, m), 1.79-1.86 (2H, m), 3.90 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.20 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.84 (2H, s), 5.22 (2H, s), 7.14-7.26 (2H, m), 7.34-7.47 (5H, m), 8.36 (1H, d, J=9.0 Hz).

(6) A solution of 6-benzyloxy-4-butoxy-3-chloromethyl-2-cyclopropylmethyl-1(2H)-isoquinolinone (5.96 g, 14 mmol) and potassium phthalimide (3.89 g, 21 mmol) in N,N-dimethylformamide (50 mL) was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 2-[(6-benzyloxy-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (7.14 g, 95.1%) as crystals.

Melting point 127-128°C.

Elemental analysis for $C_{33}H_{32}N_2O_5$

Calculated: C, 73.86; H, 6.01; N, 5.22.

Found: C, 73.73; H, 5.79; N, 5.22.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.43-0.48 (4H, m), 0.97 (3H, t, J=7.3

Hz), 1.01-1.04 (1H, m), 1.37-1.55 (2H, m), 1.71-1.86 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.15 (2H, d, J=6.2 Hz), 5.06 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.12-7.17 (2H, m), 7.30-7.46 (5H, m), 7.70-7.86 (4H, m), 8.32-8.38 (1H, m).

(7) To a solution of 2-[(6-benzyloxy-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (6.97 g, 13 mmol) in ethanol (50 mL) was added hydrazine monohydrate (1.9 mL, 39 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL) and di-t-butyl dicarbonate (4.5 mL, 19.5 mmol) was added thereto. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give tert-butyl (6-benzyloxy-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (6.34 g, 96.4%) as crystals.

Melting point 106-107°C.

Elemental analysis for $C_{30}H_{38}N_2O_5$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 70.50; H, 7.59; N, 5.48.

Found: C, 70.61; H, 7.48; N, 5.45.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.49-0.52 (4H, m), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.15-1.26 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.51-1.62 (2H, m), 1.72-1.87 (2H, m), 3.77 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.08 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.51 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.79 (1H, bs), 5.21 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.33-7.49 (5H, m), 8.34 (1H, d, J=8.8 Hz).

(8) A suspension of tert-butyl (6-benzyloxy-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)-methylcarbamate (6.08 g, 12 mmol) and 5% palladium carbon (2.0 g) in tetrahydrofuran (30 mL) and ethanol (30 mL) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 2 h. The catalyst was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give tert-butyl (4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-6-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (4.87 g, 97.6%) as crystals.
Melting point 164-166°C.
Elemental analysis for $C_{23}H_{32}N_2O_5$
Calculated: C, 66.32; H, 7.74; N, 6.73.
Found: C, 66.16; H, 7.69; N, 6.82.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.48-0.52 (4H, m), 0.96 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.13-1.26 (1H, m), 1.45-1.58 (11H, m), 1.69-1.84 (2H, m), 3.83 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.12 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.53 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.89 (1H, bs), 7.06-7.12 (2H, m), 8.25 (1H, d, J=8.4 Hz), 9.24 (1H, bs).

(9) A solution of tert-butyl (4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-6-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.42 g, 1 mmol), 2-iodoacetamide (0.27 g, 1.5 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (0.22 mL, 1.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at 80°C for 10 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]-methylcarbamate (0.36 g, 76.6%) as crystals.
Melting point 209-210°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{35}N_3O_6$
Calculated: C, 63.41; H, 7.45; N, 8.87.
Found: C, 63.05; H, 7.31; N, 8.61.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.48-0.56 (4H, m), 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.15-1.26 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.48-1.69 (2H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.09 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.53 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.62 (2H, s), 4.86 (1H, bs), 5.89 (1H, bs), 6.62 (1H, bs), 7.06-7.12 (2H, m), 8.36 (1H, d, J=9.2 Hz).

(10) To a solution of tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.28 g, 0.6 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL) and the obtained solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol - diisopropyl ether to give 2-[[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide hydrochloride (0.23 g, 92.0%) as crystals.
Melting point 133-134°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{28}N_3O_4Cl$ 1.5H_2O
Calculated: C, 54.98; H, 7.15; N, 9.62.
Found: C, 54.84; H, 6.90; N, 9.54.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.43-0.46 (4H, m), 1.00 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.12-1.21 (1H, m), 1.50-1.63 (2H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.04 (2H, d, J=6.2 Hz), 4.18 (2H, s), 4.64 (2H, s), 7.23 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.21 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.68 (3H, s).

Example 150

2-[[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide hydrochloride

(1) A solution of 4-fluorophthalic anhydride (24.99 g, 150 mmol) and ethyl 2-(isobutylamino)acetate (23.88 g, 150 mmol) in tetrahydrofuran (200 mL) was stirred at

room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in N,N-dimethylformamide (200 mL), and potassium carbonate (20.73 g, 150 mmol) and ethyl iodide (14.4 mL, 180 mmol) were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethanol (300 mL) and a solution of 20% sodium ethoxide ethanol solution (102 g, 300 mmol) was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid (300 mL) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography and the component eluted earlier was concentrated to give ethyl 7-fluoro-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (19.2 g, 41.7%) as crystals.

Melting point 104-105°C.

Elemental analysis for $C_{16}H_{18}NO_4F$

Calculated: C, 62.53; H, 5.90; N, 4.56.

Found: C, 62.81; H, 5.99; N, 4.67.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.82 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.76-1.89 (1H, m), 4.41 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.49 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.43-7.50 (1H, m), 8.08-8.21 (2H, m), 11.34 (1H, s).

The component eluted later was concentrated to give ethyl 6-fluoro-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (13.41 g, 29.1%) as crystals.

Melting point 91-92°C.
Elemental analysis for $C_{16}H_{18}NO_4F$
Calculated: C, 62.53; H, 5.90; N, 4.56.
Found: C, 62.73; H, 5.83; N, 4.53.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.82 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.74-1.86 (1H, m), 4.40 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.49 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.34-7.42 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 8.45-8.51 (1H, m), 11.12 (1H, s).
(2) To a solution of ethyl 6-fluoro-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (9.22 g, 30 mmol), 1-butanol (3.3 mL, 45 mmol) and tributylphosphine (14.9 mL, 60 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (15.14 g, 60 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 4-butoxy-6-fluoro-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (9.25 g, 84.9%) as an oil.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.46-1.66 (2H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 2.05-2.18 (1H, m), 3.88 (2H, d, J=7.8 Hz), 3.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.46 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.27-7.29 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 8.44-8.48 (1H, m).
(3) To a solution of ethyl 4-butoxy-6-fluoro-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (9.09 g, 25 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) and ethanol (30 mL) was added sodium hydroxide (3.00 g, 75 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 12 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in benzyl alcohol (20 mL) and the obtained solution was added dropwise to a solution of sodium hydride (5.0 g, 125 mmol)(60% in

oil) in benzyl alcohol (20 mL). The obtained mixture was stirred at 150°C for 12 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give 6-benzyloxy-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (9.32 g, 88.1%) as crystals.

Melting point 151-152°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{29}NO_5$

Calculated: C, 70.90; H, 6.90; N, 3.31.

Found: C, 70.89; H, 6.91; N, 3.37.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.85 (6H, d, J=7.0 Hz), 0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.39-1.58 (2H, m), 1.67-1.81 (2H, m), 2.06-2.19 (1H, m), 3.89 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.95 (2H, d, J=7.8 Hz), 5.16 (2H, s), 6.96 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.6, 9.0 Hz), 7.32-7.45 (5H, m), 8.23 (1H, d, J=9.0 Hz).

(4) To a solution of 6-benzyloxy-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (7.62 g, 18 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) were added oxalyl chloride (1.9 mL, 21.6 mmol) and N,N-dimethylformamide (2 drops), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL). The obtained solution was added dropwise to a suspension of sodium tetrahydroborate (2.38 g, 63 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (50 mL) at 0°C. The obtained mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were

recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 6-benzyloxy-4-butoxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (7.11 g, 96.5%) as crystals.
Melting point 90-91°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{31}NO_4 0.25H_2O$
Calculated: C, 72.53; H, 7.67; N, 3.38.
Found: C, 72.86; H, 7.71; N, 3.31.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.48-1.60 (2H, m), 1.72-1.85 (2H, m), 2.11-2.25 (1H, m), 2.44 (1H, bs), 3.79 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.05 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.79 (2H, d, J=5.4 Hz), 5.19 (2H, s), 7.06-7.13 (2H, m), 7.34-7.45 (4H, m), 8.28 (1H, d, J=8.4 Hz).
(5) To a suspension of 6-benzyloxy-4-butoxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (6.96 g, 17 mmol) in toluene (50 mL) was added thionyl chloride (2.5 mL, 34 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 6-benzyloxy-4-butoxy-3-chloromethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (6.90 g, 94.8%) as crystals.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47-1.65 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 2.09-2.23 (1H, m), 3.88 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.05 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.80 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.13-7.47 (7H, m), 8.36 (1H, d, J=8.8 Hz).
(6) A solution of 6-benzyloxy-4-butoxy-3-chloromethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (6.85 g, 16 mmol) and potassium phthalimide (4.44 g, 24 mmol) in N,N-dimethylformamide (50 mL) was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried

over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 2-[(6-benzyloxy-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (7.08 g, 82.2%) as an amorphous.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.93-1.01 (9H, m), 1.41-1.55 (2H, m), 1.71-1.85 (2H, m), 2.05-2.22 (1H, m), 3.89 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.01 (2H, d, J=7.2 Hz), 5.01 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.13-7.17 (2H, m), 7.30-7.46 (5H, m), 7.68-7.87 (2H, m), 8.32-8.36 (1H, m).

(7) To a solution of 2-[(6-benzyloxy-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (7.00 g, 13 mmol) in ethanol (50 mL) was added hydrazine monohydrate (1.9 mL, 39 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL) and di-t-butyl dicarbonate (4.5 mL, 19.5 mmol) was added thereto. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give tert-butyl (6-benzyloxy-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (6.44 g, 97.4%) as crystals.

Melting point 104-105°C.

Elemental analysis for $C_{30}H_{40}N_2O_5$

Calculated: C, 70.84; H, 7.93; N, 5.51.

Found: C, 70.85; H, 7.70; N, 5.48.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.94 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46-1.62 (11H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 2.05-2.22 (1H, m), 3.75 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.96 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.48 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.73 (1H, bs), 5.21 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.30-7.47 (5H, m), 8.34 (1H, d, J=8.8 Hz).

(8) A suspension of tert-butyl (6-benzyloxy-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (6.10 g, 12 mmol) and 5% palladium carbon (2.0 g) in tetrahydrofuran (30 mL) and ethanol (30 mL) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 2 h. The catalyst was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl (4-butoxy-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (4.86 g, 96.8%) as crystals.

Melting point 185-186°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{34}N_2O_5$

Calculated: C, 66.00; H, 8.19; N, 6.69.

Found: C, 66.02; H, 8.14; N, 6.73.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.46-1.58 (11H, m), 1.72-1.85 (2H, m), 2.06-2.25 (1H, m), 3.82 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.00 (2H, d, J=6.8 Hz), 4.51 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.84 (1H, bs), 7.09-7.13 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.98 (1H, bs).

(9) A solution of tert-butyl (4-butoxy-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.42 g, 1 mmol), 2-iodoacetamide (0.27 g, 1.5 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (0.22 mL, 1.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at 80°C for 10 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and

concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.37 g, 78.7%) as crystals.

Melting point 180-181°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{37}N_3O_6$

Calculated: C, 63.14; H, 7.84; N, 8.84.

Found: C, 62.90; H, 7.71; N, 8.98.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46 (9H, s), 1.51-1.67 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.05-2.23 (2H, m), 3.84 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.98 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.51 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.62 (2H, s), 4.76 (1H, bs), 5.84 (1H, bs), 6.59 (1H, bs), 7.07-7.13 (2H, m), 8.37 (1H, d, J=9.2 Hz).

(10) To a solution of tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.29 g, 0.6 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL) and the obtained solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol - diisopropyl ether to give 2-[[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide hydrochloride (0.23 g, 92.0%) as crystals.

Melting point 248-250°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{30}N_3O_4Cl$ $0.5H_2O$

Calculated: C, 57.07; H, 7.42; N, 9.98.

Found: C, 57.22; H, 7.67; N, 9.73.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.87 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.47-1.65 (2H, m), 1.73-2.04 (3H, m), 3.88-3.95 (4H, m), 4.17 (2H, s), 4.64 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz),

7.46 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.62 (3H, s).

Example 151

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide hydrochloride

(1) To a solution of ethyl diethylphosphonoacetate (1.4 mL, 7 mmol) in N,N-dimethylformamide (30 mL) was added sodium hydride (0.28 g, 7 mmol)(60% in oil) and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. To the obtained mixture was added a solution of tert-butyl (4-butoxy-6-formyl-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (3.01 g, 7 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl (E)-3-(4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-2-propenate (3.11 g, 88.9%) as crystals.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.06 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.47 (9H, s), 1.53-1.68 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 3.87 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.99 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.30 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.52 (2H, d, J=5.7 Hz), 4.78 (1H, bs), 6.58 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 7.79 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.79 (1H, d, J=16.0 Hz), 8.41 (1H, d, J=8.1 Hz).

(2) To a solution of ethyl (E)-3-(4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-2-propenate (1.00 g, 2 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and ethanol (10 mL) was added 1N sodium hydroxide (4 mL). The obtained mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction

mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give (E)-3-(4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-2-propenic acid (0.89 g, 94.7%) as crystals.

Melting point 207-209°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{36}N_2O_6$

Calculated: C, 66.08; H, 7.68; N, 5.93.

Found: C, 65.85; H, 7.52; N, 5.91.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.07 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.49 (9H, s), 1.49-1.69 (2H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 2.05-2.24 (1H, m), 3.88 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.99 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.53 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.16 (1H, bs), 6.58 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.71 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=16.0 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.2 Hz).

(3) A solution of (E)-3-(4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)-2-propenic acid (0.47 g, 1 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.38 g, 2 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.30 g, 2 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give (E)-3-(4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)-2-propenamide (0.41 g, 87.2%) as crystals.

Melting point 149-150°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{37}N_3O_3$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 64.98; H, 7.97; N, 8.74.
Found: C, 64.71; H, 7.68; N, 8.56.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.47 (9H, s), 1.49-1.67 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 3.86 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.99 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.52 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.95 (1H, bs), 5.86 (1H, bs), 6.01 (1H, bs), 6.60 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.71 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=16.2 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.4 Hz).

(4) To a solution of (E)-3-(4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)-2-propenamide (0.14 g, 0.3 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL) and the obtained solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol - diisopropyl ether to give (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide hydrochloride (0.11 g, 91.7%) as crystals.
Melting point 223-225°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{30}N_3O_3Cl$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 60.49; H, 7.49; N, 10.08.
Found: C, 60.37; H, 7.77; N, 9.73.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.89 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.48-1.66 (2H, m), 1.82-2.08 (3H, m), 3.93-3.99 (4H, m), 4.18 (2H, d, J=4.8 Hz), 6.84 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.28 (1H, bs), 7.64 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.76 (1H, bs), 7.80-7.87 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.64 (3H, bs).

Example 152

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide

(1) To a suspension of (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-

2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide hydrochloride (2.04 g, 5 mmol) in water (20 mL) was added 1N sodium hydroxide (20 mL). The obtained mixture was stirred at room temperature for 10 min. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate to give (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide (1.02 g, 85.0%) as crystals.
Melting point 173-175°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{29}N_3O_3$
Calculated: C, 67.90; H, 7.87; N, 11.31.
Found: C, 67.73; H, 7.90; N, 11.03.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.42 (2H, bs), 1.47-1.69 (2H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 3.89 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.01 (2H, s), 4.10 (2H, d, J=7.4 Hz), 5.89 (1H, bs), 6.04 (1H, bs), 6.65 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 7.76 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.78 (1H, d, J=15.6 Hz), 8.39 (1H, d, J=8.4 Hz).
Powder X-ray crystal diffraction data.

Diffraction angle: 2θ(°)	spacing: d value (angstrom)
8.62	10.2
9.98	8.86
17.4	5.09
23.0	3.87
21.9	4.06
26.3	3.38
24.2	3.68

Example 153
3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
(1) A solution of tert-butyl (4-butoxy-6-formyl-2-

isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.34 g, 0.8 mmol), p-toluenesulfonylmethyl isocyanide (0.16 g, 0.8 mmol) and potassium carbonate (0.22 g, 1.6 mmol) in methanol (10 mL) was refluxed under heating for 30 min. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography and the precipitated crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]-methylcarbamate (0.34 g, 91.9%) as crystals.
Melting point 152-153°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{33}N_3O_5$
Calculated: C, 66.50; H, 7.51; N, 8.95.
Found: C, 66.25; H, 7.57; N, 9.00.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.07 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.55-1.73 (2H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.12-2.26 (1H, m), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.00 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.54 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.81 (1H, bs), 7.53 (1H, d, J=0.8 Hz), 7.72-7.78 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=0.8 Hz), 8.45 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz).
(2) To a solution of tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.28 g, 0.6 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL) and the obtained solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol - diisopropyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.22 g, 91.7%) as crystals.
Melting point 211-213°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.55-1.67 (2H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 3.96-4.01 (4H, m), 4.20 (2H, d, J=5.4 Hz), 8.00-8.02 (3H, m), 8.36 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.64 (1H, s), 8.82 (3H, bs).

Example 154

2-[[3-(Aminomethyl)-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide

(1) To a suspension of 4-benzyloxyphthalic anhydride (25.42 g, 100 mmol) in methanol (200 mL) was added 28% sodium methoxide methanol solution (21.22 g, 110 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid (150 mL) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in N,N-dimethylformamide (200 mL) and methyl 2-(isobutylamino)acetate (17.42 g, 120 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (23.00 g, 120 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (18.34 g, 120 mmol) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol (50 mL) and a solution of 28% sodium methoxide methanol solution (38.59 g, 200 mmol) was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid (200 mL) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography and the component eluted earlier was concentrated to

give methyl 7-benzyloxy-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (4.76 g, 12.1%) as an oil.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.82 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.78-1.87 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.39 (2H, d, J=7.5 Hz), 5.25 (2H, s), 7.25-7.48 (6H, m), 7.96-7.98 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=8.7 Hz), 11.34 (1H, s).

The component eluted later was concentrated to give methyl 6-benzyloxy-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (21.41 g, 54.4%) as crystals.

Melting point 109-110°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{23}NO_5$

Calculated: C, 69.28; H, 6.08; N, 3.67.

Found: C, 69.28; H, 5.93; N, 3.48.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.81 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.66-1.85 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.35 (2H, d, J=7.5 Hz), 5.21 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.38-7.49 (5H, m), 7.60 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 11.12 (1H, s).

(2) To a solution of methyl 6-benzyloxy-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (7.86 g, 20 mmol) in N,N-dimethylformamide (100 mL) was added sodium hydride (0.96 g, 24 mmol)(60% in oil) at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. To the obtained mixture was added N-phenyltrifluoromethanesulfonimide (8.57 g, 24 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (10.50 g, 100%) as an oil.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.88 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.92-2.05 (1H,

m), 3.99 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.23-7.48 (2H, m), 8.37 (1H, d, J=9.2 Hz).

(3) A mixture of methyl 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (10.50 g, 20 mmol), 2-fluorophenylboronic acid (3.36 g, 24 mmol) and sodium carbonate (5.30 g, 50 mmol) in toluene (50 mL), ethanol (10 mL) and water (10 mL) was stirred under an argon atmosphere at room temperature for 30 min. To the obtained mixture was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (1.16 g, 1 mmol) and the mixture was refluxed under heating under an argon atmosphere for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 6-benzyloxy-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (6.06 g, 65.9%) as crystals.

Melting point 106-107°C.

Elemental analysis for $C_{28}H_{26}NO_4F$

Calculated: C, 73.19; H, 5.70; N, 3.05.

Found: C, 73.18; H, 5.83; N, 2.86.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.91 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.92 (3H, d, J=7.0 Hz), 2.05-2.19 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.86 (1H, dd, J=7.6, 13.8 Hz), 4.08 (1H, dd, J=7.6, 13.8 Hz), 4.98 (2H, s), 6.50-6.52 (1H, m), 7.13-7.50 (10H, m), 8.43 (1H, d, J=8.8 Hz).

(4) To a solution of methyl 6-benzyloxy-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (0.46 g, 1 mmol) in methanol (30 mL) was added an aqueous solution (3 mL) of lithium hydroxide monohydrate (0.42 g, 10 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 12 h. The

reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 6-benzyloxy-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (0.41 g, 93.2%) as crystals.

Melting point 178-179°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{24}NO_4F$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 72.07; H, 5.49; N, 3.11.

Found: C, 72.28; H, 5.20; N, 2.80.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.85 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.09-2.23 (1H, m), 3.75-3.96 (2H, m), 4.38 (1H, bs), 4.98 (2H, s), 6.49-6.51 (1H, m), 7.10-7.48 (10H, m), 8.30 (1H, d, J=8.8 Hz).

(5) To a solution of 6-benzyloxy-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (4.90 g, 11 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) were added oxalyl chloride (1.1 mL, 13.2 mmol) and N,N-dimethylformamide (3 drops), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL). The obtained solution was added dropwise to a suspension of sodium tetrahydroborate (1.46 g, 38.5 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (30 mL) at 0°C. The obtained mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 6-benzyloxy-4-(2-fluorophenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (4.38 g, 92.4%) as

crystals.

Melting point 191-192°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{26}NO_3F$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 74.38; H, 6.13; N, 3.21.

Found: C, 74.52; H, 6.20; N, 3.16.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.87 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.85 (1H, bs), 2.18-2.32 (1H, m), 4.08-4.29 (2H, m), 4.44 (2H, s), 4.94 (2H, s), 6.38 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 7.18-7.36 (7H, m), 7.43-7.54 (1H, m), 8.36 (1H, d, J=8.6 Hz).

(6) To a suspension of 6-benzyloxy-4-(2-fluorophenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (4.31 g, 10 mmol) in toluene (50 mL) was added thionyl chloride (1.5 mL, 20 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 6-benzyloxy-3-chloromethyl-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (4.29 g, 95.3%) as crystals.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.15-2.26 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J=7.9, 13.1 Hz), 4.31 (1H, d, J=12.4 Hz), 4.35 (1H, dd, J=7.9, 13.1 Hz), 4.43 (1H, d, J=12.4 Hz), 4.95 (2H, s), 6.36-6.38 (1H, m), 7.12-7.35 (9H, m), 7.45-7.56 (1H, m), 8.41 (1H, d, J=8.8 Hz).

(7) A solution of 6-benzyloxy-3-chloromethyl-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (4.27 g, 9.5 mmol) and potassium phthalimide (2.65 g, 14.3 mmol) in N,N-dimethylformamide (100 mL) was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under

reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 2-[[6-benzyloxy-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (5.07 g, 95.3%) as an amorphous.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.12-2.27 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J=7.3, 14.8 Hz), 4.33 (1H, dd, J=7.3, 13.9 Hz), 4.57 (1H, d, J=15.6 Hz), 4.92 (1H, d, J=15.6 Hz), 4.93 (2H, s), 6.34 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.01-7.45 (10H, m), 7.66-7.76 (4H, m), 8.40 (1H, d, J=8.8 Hz).

(8) To a solution of 2-[[6-benzyloxy-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (5.05 g, 9 mmol) in ethanol (50 mL) was added hydrazine monohydrate (1.3 mL, 27 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL) and di-t-butyl dicarbonate (3.1 mL, 13.5 mmol) was added thereto. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give tert-butyl [6-benzyloxy-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (4.27 g, 89.5%) as crystals.

Melting point 138-139°C.

Elemental analysis for $C_{32}H_{33}N_2O_4F$

Calculated: C, 72.43; H, 6.65; N, 5.28.

Found: C, 72.27; H, 6.38; N, 5.22.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 2.16-2.30 (1H, m), 3.83-3.94 (1H, m), 3.99-4.38 (3H, m), 4.58 (1H, bs), 4.95 (2H, s), 6.33 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.16-7.38 (8H, m), 7.43-7.54 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=9.0 Hz).

(9) A suspension of tert-butyl [6-benzyloxy-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (3.98 g, 7.5 mmol) and 5% palladium carbon (1.5 g) in ethanol (50 mL) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 2 h. The catalyst was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give tert-butyl [4-(2-fluorophenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (3.11 g, 94.2%) as crystals.

Melting point 163-164°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{29}N_2O_4F$ $0.5H_2O$

Calculated: C, 66.80; H, 6.73; N, 6.23.

Found: C, 66.80; H, 6.93; N, 6.28.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.42 (9H, s), 2.11-2.28 (1H, m), 3.82-3.92 (1H, m), 4.02-4.21 (2H, m), 4.28-4.38 (1H, m), 4.60 (1H, bs), 6.37 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.13-7.23 (4H, m), 7.34-7.47 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz).

(10) A solution of tert-butyl [4-(2-fluorophenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.44 g, 1 mmol), 2-iodoacetamide (0.37 g, 2 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (0.30 mL, 2 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at 80°C for 10 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by

silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.30 g, 61.2%) as crystals.

Melting point 186-188°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{32}N_3O_5F$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 64.59; H, 6.52; N, 8.37.

Found: C, 64.74; H, 6.32; N, 7.97.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.43 (9H, s), 2.15-2.32 (1H, m), 3.85-4.00 (4H, m), 4.35 (2H, s), 4.59 (1H, bs), 5.70 (1H, bs), 6.29 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.50 (1H, bs), 7.07 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.21-7.37 (3H, m), 7.46-7.58 (1H, m), 8.44 (1H, d, J=9.0 Hz).

(11) To a solution of tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethyl)-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.25 g, 0.5 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL), and the obtained solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 2-[[3-(aminomethyl)-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide (0.02 g, 10.0%) as an amorphous.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.66 (2H, bs), 2.18-2.32 (1H, m), 4.07-4.28 (3H, m), 4.35 (2H, s), 5.77 (1H, bs), 6.27 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.51 (1H, bs), 7.05 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.22-7.35 (3H, m), 7.45-7.56 (1H, m), 8.44 (1H, d, J=8.8 Hz).

Example 155

3-(Aminomethyl)-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride

(1) To a solution of tert-butyl [4-(2-fluorophenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (Example 8(9)) (2.42 g, 5.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (30 mL) was added sodium hydride (0.33 g, 8.3 mmol)(60% in oil) at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. To the obtained mixture was added N-phenyltrifluoromethanesulfonimide (2.97 g, 8.3 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (2.91 g, 92.4%) as an amorphous.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.46 (9H, s), 2.17-2.31 (1H, m), 3.89-3.99 (1H, m), 4.07-4.27 (2H, m), 4.33-4.44 (1H, m), 4.59 (1H, bs), 6.79 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.21-7.44 (1H, m), 7.48-7.60 (1H, m), 8.57 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) A mixed solution of tert-butyl [4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (2.86 g, 5 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (0.14 g, 0.25 mmol), triethylamine (0.77 mL, 5.5 mmol) and palladium acetate (56 mg, 0.25 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) and methanol (20 mL) was stirred with heating at 100°C under a carbon monoxide atmosphere at 5 atm for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium

sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate (2.23 g, 92.5%) as crystals.
Melting point 180-181°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{31}N_2O_5F$
Calculated: C, 67.20; H, 6.48; N, 5.81.
Found: C, 66.95; H, 6.55; N, 5.75.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.19-2.33 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.89-4.43 (4H, m), 4.62 (1H, bs), 7.23-7.38 (3H, m), 7.47-7.58 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.06 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 8.53 (1H, d, J=8.4 Hz).

(3) To a solution of methyl 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate (1.93 g, 4 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and methanol (10 mL) was added 1N sodium hydroxide (8 mL). The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - isopropyl ether to give 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (1.77 g, 94.7%) as crystals.
Melting point 213-214°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{29}N_2O_5F$
Calculated: C, 66.65; H, 6.24; N, 5.98.
Found: C, 66.51; H, 6.50; N, 5.99.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.01 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.45 (9H, s), 2.19-2.32 (1H, m), 4.84 (1H, bs), 7.22-7.34 (3H, m), 7.46-7.57 (1H, m), 7.65 (1H, s),

8.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.51 (1H, d, J=8.4 Hz).

(4) A solution of 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (0.70 g, 1.5 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.58 g, 3 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.46 g, 3 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran-diisopropyl ether to give 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide (0.67 g, 95.7%) as crystals.

Melting point: 232-233°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{30}N_3O_4F$

Calculated: C, 66.79; H, 6.47; N, 8.99.

Found: C, 66.39; H, 6.75; N, 8.93.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ: 0.99 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 2.22-2.30 (1H, m), 3.92-4.19 (3H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 4.69 (1H, bs), 5.78 (1H, bs), 6.10 (1H, bs), 7.23-7.35 (3H, m), 7.40 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.47-7.54 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 8.49 (1H, d, J=8.4 Hz).

(5) To a solution of 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide (0.37 g, 0.8 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL) and the obtained solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol

- diethyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride (0.30 g, 93.8%) as crystals.
Melting point 216-218°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{23}N_3O_2ClF \cdot 2H_2O$
Calculated: C, 57.34; H, 6.19; N, 9.55.
Found: C, 57.41; H, 5.93; N, 9.71.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.93 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.01-2.16 (1H, m), 3.62-3.80 (1H, m), 4.02-4.23 (3H, m), 7.43-7.66 (6H, m), 8.03 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.21 (1H, bs), 8.38 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.72 (3H, bs).

Example 156

3-(Aminomethyl)-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carbonitrile hydrochloride

(1) A solution of 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide (Example 10 (4)) (0.23 g, 0.5 mmol) and cyanuric chloride (0.28 g, 1.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mmol) was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give tert-butyl [6-cyano-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.19 g, 86.4%) as crystals.
Melting point 191-192°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{28}N_3O_3F$
Calculated: C, 69.47; H, 6.28; N, 9.35.
Found: C, 69.37; H, 6.42; N, 9.24.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 2.18-2.32 (1H, m), 3.89-4.05 (1H, m), 4.07-4.44 (3H, m), 4.58 (1H, bs), 7.20-7.40 (4H, m), 7.50-7.61 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J=1.6, 8.2 Hz),

8.56 (1H, d, J=8.2 Hz).

(2) To a solution of tert-butyl [6-cyano-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.13 g, 0.3 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL) and the obtained solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol-diethyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carbonitrile hydrochloride (0.11 g, 91.7%) as crystals.

Melting point 228-230°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.94 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.19 (1H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 3.96-4.22 (3H, m), 7.30 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.41-7.72 (4H, m), 7.99 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 8.49 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.74 (3H, bs).

Example 157

2-[[3-(Aminomethyl)-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide hydrochloride

(1) A mixture of methyl 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (10.26 g, 20 mmol), 3-fluorophenylboronic acid (3.36 g, 24 mmol) and sodium carbonate (5.30 g, 50 mmol) in toluene (50 mL), ethanol (10 mL) and water (10 mL) was stirred under an argon atmosphere at room temperature for 30 min. To the obtained mixture was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (1.16 g, 1 mmol) and the mixture was refluxed under heating under an argon atmosphere for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by

silica gel column chromatography to give methyl 6-benzyloxy-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (6.31 g, 68.7%) as crystals.

Melting point 127-128°C.

Elemental analysis for $C_{28}H_{26}NO_4F$

Calculated: C, 73.19; H, 5.70; N, 3.05.

Found: C, 73.03; H, 5.63; N, 2.77.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.91 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.04-2.19 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.8-4.00 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.96-7.21 (4H, m), 7.24-7.46 (6H, m), 8.43 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) To a solution of methyl 6-benzyloxy-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (5.97 g, 13 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) and methanol (50 mL) was added an aqueous solution (10 mL) of lithium hydroxide monohydrate (1.64 g, 39 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 12 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL), and oxalyl chloride (1.0 mL, 12 mmol) and N,N-dimethylformamide (3 drops) were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL). The obtained solution was added dropwise to a suspension of sodium tetrahydroborate (1.32 g, 35 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (30 mL) at 0°C. The obtained mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under

reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 6-benzyloxy-4-(3-fluorophenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (1.39 g, 32.2%) as crystals.
Melting point 146-146.5°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{26}NO_3F$
Calculated: C, 75.15; H, 6.07; N, 3.25.
Found: C, 74.87; H, 6.06; N, 3.12.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.94 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.11-2.28 (1H, m), 2.58 (1H, bs), 4.16 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.41 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.91 (2H, s), 6.31 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.95-7.37 (9H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz).
(3) To a suspension of 6-benzyloxy-4-(3-fluorophenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (3.88 g, 9 mmol) in toluene (30 mL) was added thionyl chloride (1.3 mL, 18 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 6-benzyloxy-3-chloromethyl-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (3.71 g, 91.8%) as an oil.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.13-2.31 (1H, m), 4.14 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.35 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.37 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.98-7.32 (9H, m), 7.42-7.53 (1H, m), 8.40 (1H, d, J=8.8 Hz).
(4) A solution of 6-benzyloxy-3-chloromethyl-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (3.60 g, 8 mmol) and potassium phthalimide (2.22 g, 12 mmol) in N,N-dimethylformamide (30 mL) was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were

recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 2-[[6-benzyloxy-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (3.95 g, 88.2%) as crystals.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.10-2.27 (1H, m), 4.03 (2H, d, J=4.4 Hz), 4.75 (2H, s), 4.92 (2H, s), 6.32 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.98-7.14 (4H, m), 7.21-7.40 (6H, m), 7.68-7.78 (4H, m), 8.38 (1H, d, J=8.8 Hz).

(5) To a solution of 2-[[6-benzyloxy-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (3.92 g, 7 mmol) in ethanol (50 mL) was added hydrazine monohydrate (1.0 mL, 21 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL) and di-t-butyl dicarbonate (2.4 mL, 10.5 mmol) was added. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [(6-benzyloxy-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (3.47 g, 93.5%) as crystals.

Melting point 180-181°C.

Elemental analysis for $C_{32}H_{33}N_2O_4F$

Calculated: C, 72.43; H, 6.65; N, 5.28.

Found: C, 72.30; H, 6.48; N, 5.32.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.15-2.28 (1H, m), 4.02 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.16 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.94 (2H, s), 6.31 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.89-

1570

7.35 (9H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 8.36 (1H, d, J=8.8 Hz).

(6) A suspension of tert-butyl [6-benzyloxy-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (3.18 g, 6 mmol) and 5% palladium carbon (1.0 g) in tetrahydrofuran (20 mL) and ethanol (20 mL) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 2 h. The catalyst was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give tert-butyl [4-(3-fluorophenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (2.54 g, 96.2%) as crystals.

Melting point 161-163°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{29}N_2O_4F$

Calculated: C, 68.16; H, 6.64; N, 6.36.

Found: C, 67.91; H, 6.89; N, 6.38.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.42 (9H, s), 2.14-2.24 (1H, m), 4.01 (2H, d, J=5.7 Hz), 4.18 (2H, d, J=4.5 Hz), 4.52 (1H, bs), 6.34 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.94-7.13 (4H, m), 7.38-7.46 (1H, m), 7.87 (1H, bs), 8.26 (1H, d, J=8.4 Hz).

(7) A solution of tert-butyl [(4-(3-fluorophenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.44 g, 1 mmol), 2-iodoacetamide (0.37 g, 2 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (0.3 mL, 2 mmol) in N,N-dimethylacetamide (10 mL) was stirred at 70°C for 10 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.21 g, 42.9%) as crystals.

Melting point 241-242°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{32}N_3O_5F$ $0.25H_2O$
Calculated: C, 64.59; H, 6.52; N, 8.37.
Found: C, 64.61; H, 6.66; N, 8.07.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.19-2.34 (1H, m), 4.04 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.35 (2H, s), 4.86 (1H, bs), 6.15 (1H, bs), 6.31 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.59 (1H, bs), 6.99-7.25 (4H, m), 7.45-7.54 (1H, m), 8.42 (1H, d, J=9.2 Hz).

(8) To a solution of tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.15 g, 0.3 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL), and the obtained solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and crystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 2-[[3-(aminomethyl)-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide hydrochloride (0.12 g, 92.3%) as crystals.
Melting point 209-210°C.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.18 (1H, m), 3.84 (2H, bs), 3.94-4.08 (2H, m), 4.39 (2H, s), 6.29 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.18-7.41 (5H, m), 8.27 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.59 (3H, bs).

Example 158

3-(Aminomethyl)-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride

(1) To a solution of tert-butyl [4-(3-fluorophenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (Example 11 (6)) (1.76 g, 4 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 mL) was added sodium hydride (0.19 g, 4.8 mmol)(60% in oil) at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. To the obtained mixture was added N-

1572

phenyltrifluoromethanesulfonimide (1.71 g, 4.8 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (2.30 g, 100%) as an oil.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.14-2.28 (1H, m), 4.08 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.23 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.50 (1H, bs), 6.80 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.96-7.08 (2H, m), 7.18-7.59 (3H, m), 8.55 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) A mixed solution of tert-butyl [4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (2.29 g, 4 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (0.11 g, 0.2 mmol), triethylamine (0.6 mL, 4.4 mmol) and palladium acetate (45 mg, 0.2 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) and methanol (20 mL) was stirred with heating at 100°C under a carbon monoxide atmosphere at 5 atm for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate (1.76 g, 91.2%) as crystals.
Melting point 206-208°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{31}N_2O_5F$
Calculated: C, 67.20; H, 6.48; N, 5.81.
Found: C, 66.96; H, 6.63; N, 5.59.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 2.18-2.30 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.08 (2H, d, J=7.2 Hz),

4.21 (2H, d, J=5.1 Hz), 4.54 (1H, bs), 6.99-7.08 (2H, m), 7.18-7.27 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.04 (1H, dd, J=1.2, 8.4 Hz), 8.50 (1H, d, J=8.4 Hz).

(3) To a solution of methyl 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate (1.45 g, 3 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and methanol (10 mL) was added 1N sodium hydroxide (6 mL). The obtained mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from ethyl acetate - n-hexane to give 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (1.34 g, 95.7%) as crystals.

Melting point 206 - 207°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{29}N_2O_5F$

Calculated: C, 66.65; H, 6.24; N, 5.98.

Found: C, 66.39; H, 6.33; N, 5.63.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.48 (9H, s), 2.10-2.29 (1H, m), 4.05 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.17 (2H, d, J=4.4 Hz), 5.49 (1H, bs), 7.05-7.27 (3H, m), 7.44-7.58 (2H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 8.36 (1H, d, J=8.4 Hz).

(4) A solution of 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (1.17 g, 2.5 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.96 g, 5 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.76 g, 5 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous

magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide (0.81 g, 69.8%) as crystals.
Melting point 147-149°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{30}N_3O_4F$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 65.53; H, 6.56; N, 8.82.
Found: C, 65.91; H, 6.44; N, 8.87.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.44 (9H, s), 2.14-2.30 (1H, m), 4.07 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.19 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.73 (1H, bs), 5.77 (1H, bs), 6.11 (1H, bs), 6.98-7.25 (3H, m), 7.37 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.45-7.56 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.42 (1H, d, J=8.4 Hz).
(5) To a solution of 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide (0.28 g, 0.6 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL) and the obtained solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol - diethyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride (0.22 g, 91.7%) as crystals.
Melting point 292-293°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{23}N_3O_2ClF$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 61.09; H, 5.86; N, 10.18.
Found: C, 60.79; H, 6.09; N, 10.04.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.02-2.19 (1H, m), 3.87 (2H, bs), 4.00-4.20 (2H, m), 7.26-7.45 (4H, m), 7.58-7.69 (2H, m), 8.01 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 8.19 (1H, bs), 8.38 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.61 (3H, bs).
Example 159

1575

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide hydrochloride

(1) To a solution of 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (6.31 g, 14 mmol) and N-methylmorpholine (1.8 mL, 16.8 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) was added ethyl chloroformate (1.6 mL, 16.8 mmol) at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 10 min. To the obtained mixture were added sodium tetrahydroborate (1.59 g, 42 mmol) and methanol (5 mL) and the mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The precipitated crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl (6-hydroxymethyl-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (4.73 g, 77.4%) as crystals.

Melting point 169-170°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{32}N_2O_4$

Calculated: C, 71.53; H, 7.39; N, 6.42.

Found: C, 71.25; H, 7.49; N, 6.35.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.04 (1H, bs), 2.16-2.29 (1H, m), 4.06 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.18 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.64 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.66 (1H, bs), 6.89 (1H, s), 7.22-7.27 (2H, m), 7.49-7.54 (4H, m), 8.38 (1H, d, J=8.0 Hz).

(2) To a solution of tert-butyl (6-hydroxymethyl-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (4.58 g, 10.5 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) was added manganese dioxide (13.7 g) and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. Manganese dioxide was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography

1576

to give tert-butyl (6-formyl-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (4.12 g, 90.4%) as crystals.
Melting point 183-184°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{30}N_2O_4$
Calculated: C, 71.87; H, 6.96; N, 6.45.
Found: C, 71.79; H, 6.84; N, 6.36.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.19-2.32 (1H, m), 4.10 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.24 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.51 (1H, bs), 7.26-7.30 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.51-7.59 (3H, m), 7.92 (1H, dd, J=1.4, 8.2 Hz), 8.59 (1H, d, J=8.2 Hz), 9.95 (1H, s).
(3) To a solution of ethyl diethylphosphonoacetate (1.0 mL, 5 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 mL) was added sodium hydride (0.20 g, 5 mmol) (60% in oil), and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. To the obtained mixture was added a solution of tert-butyl (6-formyl-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (2.17 g, 5 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give ethyl (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenate (2.03 g, 71.7%) as an amorphous.
Melting point 147-148°C.
Elemental analysis for $C_{30}H_{38}N_2O_5$
Calculated: C, 71.40; H, 7.19; N, 5.55.
Found: C, 71.37; H, 7.15; N, 5.43.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.43 (9H, s), 2.18-2.31 (1H, m), 4.08 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.13-4.28 (4H, m), 4.53 (1H, bs), 6.37 (1H, d,

J=16.2 Hz), 7.00 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.18-7.28 (2H, m), 7.44-7.67 (5H, m), 8.44 (1H, d, J=8.0 Hz).

(4) To a solution of ethyl (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenate (0.70 g, 1.4 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and ethanol (10 mL) was added 1N sodium hydroxide (3 mL). The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenic acid (0.56 g, 84.8%) as crystals.

Melting point 172-173°C.

Elemental analysis for $C_{28}H_{32}N_2O_5$

Calculated: C, 70.27; H, 7.16; N, 5.85.

Found: C, 70.08; H, 6.80; N, 5.65.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.48 (9H, s), 2.16-2.24 (1H, m), 4.06 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.15 (2H, d, J=4.0 Hz), 5.62 (1H, bs), 6.27 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.82 (1H, s), 7.33-7.40 (3H, m), 7.48-7.58 (3H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz).

(5) A solution of (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenic acid (0.33 g, 0.7 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.27 g, 1.4 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.21 g, 1.4 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous

1578

magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide (0.31 g, 93.9%) as crystals.
Melting point 146-147°C.
Elemental analysis for $C_{28}H_{33}N_3O_4$ $0.25H_2O$
Calculated: C, 70.05; H, 7.03; N, 8.75.
Found: C, 70.08; H, 7.09; N, 8.64.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 2.16-2.24 (1H, m), 4.07 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.19 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.96 (1H, bs), 5.75 (1H, bs), 6.38 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.94 (1H, s), 7.26-7.30 (2H, m), 7.40-7.56 (5H, m), 8.29 (1H, d, J=8.4 Hz).

(6) A solution of (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide (0.24 g, 0.5 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL), and the obtained solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol - diisopropyl ether to give (E)-3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide hydrochloride (0.20 g, 95.2%) as crystals.
Melting point 223-225°C.
Elemental analysis for $C_{23}H_{26}N_3O_2Cl$ $1.5H_2O$
Calculated: C, 62.93; H, 6.66; N, 9.57.
Found: C, 63.15; H, 6.66; N, 9.34.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.06-2.16 (1H, m), 3.87 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.08 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.19 (1H, bs), 7.31 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.42-7.44 (2H, m), 7.54-7.63 (3H, m), 7.69 (1H, bs), 7.78 (1H, dd, J=1.2, 8.8 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8 Hz),

1579

8.62 (3H, bs).

Example 160

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide

(1) (E)-3-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide hydrochloride (Example 159 (6))(0.13 g, 0.3 mmol) was dissolved in water (10 mL) and saturated aqueous potassium carbonate solution (10 mL) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The precipitated crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give (E)-3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide (0.06 g, 54.5%) as crystals.

Melting point 228-230°C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.47 (2H, bs), 2.19-2.33 (1H, m), 3.69 (2H, s), 4.22 (2H, d, J=7.0 Hz), 5.70 (2H, bs), 6.43 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.99 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 7.47-7.55 (4H, m), 7.58 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 8.44 (1H, d, J=8.4 Hz).

Recrystallization from ethanol - ethyl acetate gave crystals in a different crystal form.

Melting point 275-276°C

Powder X-ray crystal diffraction data

Diffraction angle: 2θ(°)	spacing: d value (angstrom)
8.66	10.2
13.6	6.50
17.5	5.07
21.4	4.15

Example 161

2-[[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide hydrochloride

(1) To a suspension of 4-benzyloxyphthalic anhydride

1580

(2.54 g, 10 mmol) in ethanol (30 mL) was added 20% sodium ethoxide ethanol solution (3.74 g, 11 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid (150 mL) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in N,N-dimethylformamide (200 mL) and tert-butyl 2-(isobutylamino)acetate (2.25 g, 12 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (2.30 g, 12 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (1.84 g, 12 mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethanol (30 mL) and a solution (6.80 g, 20 mmol) of 20% sodium ethoxide in ethanol was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid (20 mL) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography and the component eluted earlier was concentrated to give tert-butyl 7-benzyloxy-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (0.40 g, 9.5%) as an oil.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.82 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.78-1.87 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.39 (2H, d, J=7.5 Hz), 5.25 (2H, s), 7.25-7.48 (6H, m), 7.96-7.98 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=8.7 Hz), 11.34 (1H, s).

The component eluted later was concentrated to give tert-butyl 6-benzyloxy-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (1.51 g, 35.7%) as

1581

crystals.
Melting point 133-134°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{29}NO_5$
Calculated: C, 70.90; H, 6.90; N, 3.31.
Found: C, 70.84; H, 6.85; N, 3.11.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.81 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.64 (9H, s), 1.73-1.84 (1H, m), 4.38 (2H, d, J=7.4 Hz), 5.21 (2H, s), 7.29 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.35-7.51 (5H, m), 7.58 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.8 Hz), 11.17 (1H, s).
(2) To a solution of tert-butyl 6-benzyloxy-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (6.35 g, 15 mmol) in N,N-dimethylformamide (50 mL) was added sodium hydride (0.72 g, 18 mmol) (60% in oil) at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. To the obtained mixture was added N-phenyltrifluoromethanesulfonimide (6.43 g, 18 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (6.62 g, 81.2%) as an oil.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.89 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.64 (9H, s), 2.04-2.15 (1H, m), 4.03 (2H, d, J=7.4 Hz), 5.18 (2H, s), 7.20-7.56 (7H, m), 8.34 (1H, d, J=9.2 Hz).
(3) A mixed solution of tert-butyl 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (6.52 g, 12 mmol), phenylboronic acid (1.76 g, 14.4 mmol) and sodium carbonate (3.18 g, 30 mmol) in toluene (50 mL), ethanol (10 mL) and water (10 mL) was stirred under an argon atmosphere at room temperature for 10 min. To the obtained mixture was added tetrakis(triphenylphosphine)-

1582

palladium (0.69 g, 0.6 mmol) and the mixture was refluxed under heating under an argon atmosphere for 10 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (5.01 g, 86.4%) as crystals.
Melting point 138-139°C.
Elemental analysis for $C_{31}H_{33}NO_4$
Calculated: C, 76.99; H, 6.88; N, 2.90.
Found: C, 77.04; H, 6.80; N, 2.70.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.94 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.15 (9H, s), 2.17-2.27 (1H, m), 3.98 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.95 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.25-7.36 (6H, m), 7.40-7.45 (4H, m), 8.41 (1H, d, J=8.8 Hz).

(4) A solution of tert-butyl 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (9.03 g, 25 mmol) in trifluoroacetic acid (30 mL) was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (3.50 g, 82.0%) as crystals.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.85 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.09-2.14 (1H, m), 3.83 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.96 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.09-7.44 (11H, m), 8.29 (1H, d, J=8.7 Hz).

(5) To a solution of 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (3.42 g, 8 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) were added oxalyl chloride (0.84 mL, 9.6 mmol) and N,N-dimethylformamide (3 drops), and the mixture was stirred at room

1583

temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL). The obtained solution was added dropwise to a suspension of sodium tetrahydroborate (1.06 g, 28 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (20 mL) at 0°C. The obtained mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give 6-benzyloxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (2.92 g, 88.5%) as crystals.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.16-2.40 (2H, m), 4.18 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.43 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.37 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.21-7.34 (7H, m), 7.44-7.52 (3H, m), 8.30 (1H, d, J=9.0 Hz).

(6) To a suspension of 6-benzyloxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (2.89 g, 7 mmol) in toluene (30 mL) was added thionyl chloride (1.0 mL, 14 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 6-benzyloxy-3-chloromethyl-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (2.61 g, 86.4%) as crystals.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.12-2.31 (1H, m), 4.16 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.37 (2H, s), 4.93 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.13 (1H, dd, J=2.3, 9.0 Hz), 7.19-7.35 (7H, m), 7.45-7.54 (3H, m), 8.41 (1H, d, J=9.0 Hz).

(7) A solution of 6-benzyloxy-3-chloromethyl-2-isobutyl-

4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (2.59 g, 6 mmol) and potassium phthalimide (1.67 g, 9 mmol) in N,N-dimethylformamide (30 mL) was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 2-[(6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (3.04 g, 93.5%) as crystals.
Melting point 113-114°C.
Elemental analysis for $C_{35}H_{30}N_2O_4$ $0.25H_2O$
Calculated: C, 76.83; H, 5.62; N, 5.12.
Found: C, 76.68; H, 5.79; N, 4.93.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.4 Hz), 2.14-2.28 (1H, m), 4.04 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.76 (2H, s), 4.91 (2H, s), 6.36 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.20-7.39 (10H, m), 7.66-7.76 (4H, m), 8.39 (1H, d, J=8.8 Hz).

(8) To a solution of 2-[(6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (2.98 g, 5.5 mmol) in ethanol (30 mL) was added hydrazine monohydrate (0.8 mL, 16.5 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 1 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL) and di-t-butyl dicarbonate (1.9 mL, 8.3 mmol) was added thereto. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over

anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl (6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (2.29 g, 81.2%) as crystals.
Melting point 141-142°C.
Elemental analysis for $C_{32}H_{35}N_2O_4$
Calculated: C, 74.97; H, 7.08; N, 5.46.
Found: C, 74.60; H, 7.13; N, 5.45.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.42 (9H, s), 2.16-2.30 (1H, m), 4.03 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.17 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.45 (1H, bs), 4.92 (2H, s), 6.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.17-7.37 (7H, m), 7.47-7.52 (3H, m), 8.38 (1H, d, J=9.0 Hz).
(9) A suspension of tert-butyl (6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (2.05 g, 4 mmol) and 5%palladium carbon (0.6 g) in tetrahydrofuran (10 mL) and ethanol (10 mL) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 2 h. The catalyst was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl (6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (1.56 g, 92.3%) as crystals.
Melting point 218-219°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{30}N_2O_4$
Calculated: C, 71.07; H, 7.16; N, 6.63.
Found: C, 70.85; H, 7.10; N, 6.62.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.42 (9H, s), 2.14-2.24 (1H, m), 4.02 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.18 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.47 (1H, bs), 6.33 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.20-7.27 (2H, m), 7.43-7.46 (3H, m), 7.97 (1H, bs), 8.30 (1H, d, J=8.8 Hz).

1586

(10) A solution of tert-butyl (6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.63 g, 1.5 mmol), 2-iodoacetamide (0.43 g, 2.3 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (0.34 mL, 2.3 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at 80°C for 10 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl 6-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.32 g, 44.4%) as crystals.
Melting point 226-227°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{33}N_3O_5$
Calculated: C, 67.62; H, 6.94; N, 8.76.
Found: C, 67.36; H, 6.73; N, 8.60.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.89 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.07-2.21 (1H, m), 3.88 (2H, d, J=6.6 Hz), 3.95 (2H, d, J=4.0 Hz), 4.34 (2H, s), 6.30 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.34-7.52 (8H, m), 8.24 (1H, d, J=8.8 Hz).

(11) To a solution of tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.24 g, 0.5 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL) and the obtained solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol-diethyl ether to give 2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide hydrochloride (0.19 g, 95.0%) as crystals.
Melting point 185-186°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{26}N_3O_3Cl$ $0.5H_2O$

1587

Calculated: C, 62.23; H, 6.44; N, 9.75.
Found: C, 62.18; H, 6.40; N, 9.89.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.01-2.18 (1H, m), 3.37 (2H, bs), 3.85 (2H, bs), 4.05 (2H, d, J=6.8 Hz), 4.36 (2H, s), 6.30 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.36-7.40 (2H, m), 7.52-7.58 (3H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.55 (3H, s).

Example 162

2-[[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide

(1) To a solution of tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.38 g, 0.8 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL) and the obtained solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was suspended in 1N aqueous sodium hydroxide solution. The suspension was stirred at room temperature for 10 min, and the reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The precipitated crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide (0.19 g, 63.3%) as crystals.
Melting point 161-163°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{25}N_3O_3$ $0.25H_2O$
Calculated: C, 68.82; H, 6.69; N, 10.94.
Found: C, 69.02; H, 6.71; N, 10.80.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.29 (2H, bs), 2.18-3.66 (2H, s), 4.19 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.32 (2H, s), 5.81 (1H, bs), 6.30 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.51 (1H, bs), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.24-7.29 (2H, m), 7.44-7.56 (3H, m), 8.43 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.55 (3H, s).

Example 163

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide hydrochloride

(1) To a solution of 4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (4.60 g, 10 mmol) and N-methylmorpholine (1.3 mL, 12 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) was added ethyl chloroformate (1.2 mL, 12 mmol) at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 10 min. To the obtained mixture were added sodium tetrahydroborate (1.13 g, 30 mmol) and methanol (5 mL), and the mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The precipitated crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl (4-butoxy-6-hydroxymethyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (2.89 g, 64.8%) as crystals.

Melting point 92-93°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{38}N_2O_5$

Calculated: C, 67.24; H, 8.58; N, 6.27.

Found: C, 67.09; H, 8.43; N, 6.25.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.46-1.63 (11H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 2.80 (1H, bs), 3.85 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.56 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.82 (2H, s), 5.15 (1H, bs), 7.42 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) To a solution of tert-butyl (4-butoxy-2-cyclopropylmethyl-6-formyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (2.27 g, 6.2 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) was added manganese dioxide (8.1 g) and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. Manganese dioxide was filtered off and the mother liquor was concentrated under reduced pressure. The

residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl (4-butoxy-6-formyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (2.52 g, 91.6%) as crystals.

Melting point 149-150°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{36}N_2O_5$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 66.87; H, 8.19; N, 6.24.

Found: C, 67.09; H, 8.15; N, 6.05.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (9H, s), 1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.52-1.71 (2H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.18 (2H, bs), 4.61 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.72 (1H, bs), 7.96 (1H, dd, J=1.7, 8.4 Hz), 7.53 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.55 (1H, d, J=8.4 Hz), 10.19 (1H, s).

(3) To a solution of ethyl diethylphosphonoacetate (1.1 mL, 5.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (30 mL) was added sodium hydride (0.22 g, 5.5 mmol) (60% in oil), and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. To the obtained mixture was added a solution of tert-butyl (4-butoxy-6-formyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (2.45 g, 5.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl (E)-3-[4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenate (2.03 g, 71.7%) as an amorphous.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (9H, s), 1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.45 (9H, s), 1.51-1.66 (2H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.30 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.58 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.71 (1H, bs), 6.58 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.77 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.79 (1H, d, J=16.2 Hz),

8.39 (1H, d, J=8.4 Hz).
(4) To a solution of ethyl (E)-3-[4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenate (0.67g, 1.3 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) and ethanol (5 mL) was added 1N sodium hydroxide (3 mL). The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give (E)-3-[4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenic acid (0.53 g, 84.1%) as crystals.
Melting point 138-139°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{38}N_2O_6$
Calculated: C, 66.64; H, 7.87; N, 5.76.
Found: C, 66.57; H, 7.84; N, 5.57.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (9H, s), 1.07 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.48 (9H, s), 1.49-1.67 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.59 (2H, d, J=4.8 Hz), 5.32 (1H, bs), 6.57 (1H, d, J=15.7 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.68 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=15.7 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.5 Hz).
(5) A solution of (E)-3-[4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenic acid (0.34 g, 0.7 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.27 g, 1.4 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.21 g, 1.4 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous

magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give (E)-3-[4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide (0.29 g, 87.9%) as crystals.
Melting point 121-122°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{39}N_3O_5$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 65.56; H, 8.15; N, 8.50.
Found: C, 66.18; H, 8.06; N, 8.59.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (9H, s), 1.05 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.46 (9H, s), 1.53-1.65 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.18 (2H, bs), 4.58 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.92 (1H, bs), 5.74 (1H, bs), 5.91 (1H, bs), 6.60 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 7.73 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.75 (1H, d, J=15.6 Hz), 8.31 (1H, d, J=8.4 Hz).
(6) To a solution of (E)-3-[4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide (0.24 g, 0.5 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL) and the obtained solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol - diethyl ether to give (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide hydrochloride (0.19 g, 90.5%) as crystals.
Melting point 187-188°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{32}N_3O_3Cl$ $0.75H_2O$
Calculated: C, 60.68; H, 7.75; N, 9.65.
Found: C, 60.53; H, 7.74; N, 9.73.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.52-1.63 (2H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.12 (2H, bs), 4.24 (2H, bs), 4.91 (1H, bs), 6.84

(1H, d, J=15.8 Hz), 7.29 (1H, bs), 7.63 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.87 (1H, bs), 8.29 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.58 (3H, bs).

Example 164

2-[[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide hydrochloride

(1) A solution of 4-benzyloxyphthalic anhydride (4.07 g, 16 mmol) and ethyl 2-(isobutylamino)acetate (2.86 g, 18 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in N,N-dimethylformamide (30 mL), and potassium carbonate (2.21 g, 16 mmol) and ethyl iodide (1.5 mL, 19.2 mmol) were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethanol (50 mL), and a solution (10.9 g, 32 mmol) of 20% sodium ethoxide in ethanol was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid (70 mL) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography and the component eluted earlier was concentrated to give ethyl 7-benzyloxy-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (4.21 g, 66.6%) as an oil.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.82 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.45 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.77-1.91 (1H, m), 4.42-4.52 (4H, m), 7.31-

1600
1593

7.58 (6H, s), 7.97 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 11.45 (1H, s).

The component eluted later was concentrated to give ethyl 6-benzyloxy-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (0.80 g, 12.7%) as crystals.

Melting point 92-93°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{25}NO_5$

Calculated: C, 69.86; H, 6.37; N, 3.54.

Found: C, 69.68; H, 6.20; N, 3.51.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.81 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.73-1.87 (1H, m), 4.39 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.48 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.21 (2H, s), 7.28-7.49 (6H, m), 7.60 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 11.23 (1H, s).

(2) To a solution of ethyl 6-benzyloxy-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (5.93 g, 15 mmol), 4,4,4-trifluorobutanol (2.31 g, 18 mmol) and tributylphosphine (7.5 mL, 30 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) was added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (7.57 g, 30 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (6.71 g, 88.5%) as an oil.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.89 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.90-2.37 (5H, m), 3.83-3.92 (4H, m), 4.43 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.22 (2H, s), 7.03 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.33-7.46 (5H, m), 8.37 (1H, d, J=9.0 Hz).

(3) To a solution of ethyl 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (6.57 g, 13 mmol) in ethanol (50 mL) was added an aqueous solution (20 mL) of sodium

1594

hydroxide (2.08 g, 52 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 12 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (4.89 g, 78.7%) as crystals.
Melting point 130-131°C.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.85 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.92-2.39 (5H, m), 3.89-3.93 (4H, m), 5.16 (2H, s), 6.79 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.71 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.32-7.41 (5H, m), 8.18 (1H, d, J=8.8 Hz).

(4) 6-Benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (4.77 g, 10 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL), and oxalyl chloride (1.1 mL, 12 mmol) and N,N-dimethylformamide (3 drops) were added. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL). The obtained solution was added dropwise to a suspension of sodium tetrahydroborate (1.32 g, 35 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (50 mL) at 0°C. The obtained mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give 6-benzyloxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1(2H)-isoquinolinone (4.02 g, 84.6%) as crystals.
Melting point 112-113°C.

1595

Elemental analysis for $C_{23}H_{28}NO_4F_3$
Calculated: C, 65.67; H, 5.94; N, 2.95.
Found: C, 65.77; H, 6.21; N, 3.03.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.97-2.43 (5H, m), 2.56 (1H, bs), 3.83 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.03 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.76 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.20 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.30-7.45 (5H, m), 8.27 (1H, d, J=8.8 Hz).

(5) To a solution of 6-benzyloxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1(2H)-isoquinolinone (3.80 g, 8 mmol) in toluene (30 mL) was added thionyl chloride (1.2 mL, 16 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 6-benzyloxy-3-chloromethyl-2-isobutyl-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1(2H)-isoquinolinone (3.42 g, 88.8%) as an oil.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.00-2.46 (5H, m), 3.91 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.04 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.76 (2H, s), 5.23 (2H, s), 7.02 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.12-7.46 (6H, m), 8.38 (1H, d, J=8.8 Hz).

(6) A solution of 6-benzyloxy-3-chloromethyl-2-isobutyl-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1(2H)-isoquinolinone (3.37 g, 7 mmol) and potassium phthalimide (1.94 g, 10.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (30 mL) was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, and the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give 2-[[6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl]-1H-

isoindole-1,3(2H)-dione (3.91 g, 94.4%) as crystals.
Melting point 131-132°C.
Elemental analysis for $C_{33}H_{31}N_2O_5F_3$
Calculated: C, 66.88; H, 5.27; N, 4.73.
Found: C, 67.25; H, 5.21; N, 4.84.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.95-2.40 (5H, m), 3.93 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.05 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.97 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.28-7.45 (5H, m), 7.68-7.87 (4H, m), 8.35 (1H, d, J=8.8 Hz).
(7) To a solution of 2-[[6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (3.85 g, 6.5 mmol) in ethanol (30 mL) was added hydrazine monohydrate (0.95 mL, 19.5 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL) and di-t-butyl dicarbonate (2.2 mL, 9.8 mmol) was added thereto. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl [6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]-methylcarbamate (0.36 g, 87.8%) as crystals.
Melting point 117-118°C.
Elemental analysis for $C_{32}H_{37}N_2O_5F_3$
Calculated: C, 64.04; H, 6.63; N, 4.98.
Found: C, 64.33; H, 6.75; N, 5.00.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.94 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.46 (9H, s), 1.98-2.44 (5H, m), 3.78 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.93 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.46 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.72 (1H, bs), 5.22 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.31-7.46 (5H, m), 8.34 (1H, d, J=9.0 Hz).

(8) A suspension of tert-butyl [6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (3.09 g, 5.5 mmol) and 5% palladium carbon (1.0 g) in tetrahydrofuran (20 mL) and ethanol (20 mL) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 2 h. The catalyst was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (2.48 g, 95.4%) as crystals.

Melting point 173-174°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{31}N_2O_5F_3$

Calculated: C, 58.47; H, 6.61; N, 5.93.

Found: C, 58.61; H, 6.66; N, 5.84.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.47 (9H, s), 2.03-2.45 (5H, m), 3.88 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.98 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.49 (2H, d, J=4.6 Hz), 4.77 (1H, bs), 7.08-7.14 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.86 (1H, bs).

(9) A solution of tert-butyl [6-hydroxy-2-isobutyl-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.47 g, 1 mmol), iodoacetamide (0.27 g, 1.5 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (0.22 mL, 1.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at 70°C for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give

1598

tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.25 g, 48.1%) as crystals.

Melting point 184-186°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{34}N_3O_6F_3$

Calculated: C, 56.70; H, 6.47; N, 7.94

Found: C, 56.43; H, 6.55; N, 7.87.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.47 (9H, s), 2.05-2.23 (2H, m), 2.32-2.52 (2H, m), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.96 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.49 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.62 (2H, s), 4.74 (1H, bs), 5.81 (1H, bs), 6.54 (1H, bs), 7.00 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.8 Hz).

(10) To a solution of tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.18 g, 0.35 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL) and the obtained solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol - diisopropyl ether to give 2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide hydrochloride (0.15 g, 93.8%) as crystals.

Melting point 147-148°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{27}N_3O_4ClF_3 \cdot H_2O$

Calculated: C, 49.64; H, 6.04; N, 8.68.

Found: C, 49.73; H, 5.97; N, 8.60.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.88 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.96-2.13 (3H, m), 2.56-2.71 (2H, m), 3.93-4.02 (4H, m), 4.15 (2H, d, J=4.2 Hz), 4.67 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.49 (1H, bs), 7.76 (1H, bs), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.73 (3H, s).

Example 165

2-[[3-(Aminomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide hydrochloride

(1) A mixed solution of methyl 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (7.70 g, 15 mmol), 4-fluorophenylboronic acid (2.52 g, 18 mmol) and sodium carbonate (3.97 g, 37.5 mmol) in toluene (50 mL), methanol (10 mL) and water (10 mL) was stirred under an argon atmosphere at room temperature for 30 min. To the obtained mixture was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.87 g, 0.9 mmol) and the mixture was refluxed under heating under an argon atmosphere for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 6-benzyloxy-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (5.16 g, 74.9%) as crystals.

Melting point 118-119°C.

Elemental analysis for $C_{28}H_{26}NO_4F$

Calculated: C, 73.19; H, 5.70; N, 3.05.

Found: C, 72.92; H, 5.79; N, 2.97.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.02-2.21 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.93 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.99 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.07-7.40 (10H, m), 8.43 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) To a solution of methyl 6-benzyloxy-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (5.05 g, 11 mmol) in methanol (30 mL) was added an aqueous solution (10 mL) of lithium hydroxide monohydrate (1.38 g, 33 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 12 h. The

reaction mixture was poured into water, and, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 6-benzyloxy-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (3.94 g, 80.5%) as crystals.

Melting point 236-237°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{24}NO_4F$

Calculated: C, 72.80; H, 5.43; N, 3.14.

Found: C, 72.41; H, 5.28; N, 3.02.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.86 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.10-2.24 (1H, m), 3.89 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.99 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.04-7.16 (3H, m), 7.24-7.37 (7H, m), 8.25 (1H, d, J=9.2 Hz).

(3) To a solution of 6-benzyloxy-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (3.79 g, 8.5 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) were added oxalyl chloride (0.9 mL, 10.2 mmol) and N,N-dimethylformamide (3 drops), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL). The obtained solution was added dropwise to a suspension of sodium tetrahydroborate (1.13 g, 30 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (30 mL) at 0°C. The obtained mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 6-benzyloxy-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (3.31 g, 90.2%) as crystals.

1601

Melting point 143-144°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{26}NO_3F$
Calculated: C, 75.15; H, 6.07; N, 3.25.
Found: C, 75.04; H, 6.28; N, 3.22.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.94 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.11-2.25 (1H, m), 2.70 (1H, bs), 4.16 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.41 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.89 (2H, s), 6.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.93-6.98 (1H, m), 7.13-7.34 (9H, m), 8.20-8.26 (1H, m).
(4) To a suspension of 6-benzyloxy-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (3.24 g, 7.5 mmol) in toluene (50 mL) was added thionyl chloride (1.1 mL, 15 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 6-benzyloxy-3-chloromethyl-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (3.18 g, 94.4%) as crystals.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.13-2.31 (1H, m), 4.14 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.35 (2H, s), 4.95 (2H, s), 6.35 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.11-7.38 (10H, m), 8.41 (1H, d, J=8.8 Hz).
(5) A solution of 6-benzyloxy-3-chloromethyl-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (3.15 g, 7 mmol) and potassium phthalimide (1.94 g, 10.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (100 mL) was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 2-[[6-benzyloxy-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-

dione (3.42 g, 87.2%) as crystals.
Melting point 198-199°C.
Elemental analysis for $C_{33}H_{29}N_2O_4F$
Calculated: C, 74.98; H, 5.21; N, 5.00.
Found: C, 74.83; H, 5.01; N, 4.82.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.13-2.27 (1H, m), 4.02 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.94 (2H, s), 6.31 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.02-7.14 (3H, m), 7.20-7.38 (7H, m), 7.66-7.78 (4H, m), 8.39 (1H, d, J=9.2 Hz).

(6) To a solution of 2-[[6-benzyloxy-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (3.36 g, 6 mmol) in ethanol (30 mL) was added hydrazine monohydrate (0.9 mL, 18 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL) and di-t-butyl dicarbonate (2.1 mL, 9 mmol) was added thereto. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl [6-benzyloxy-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (3.16 g, 99.4%) as crystals.
Melting point 184-185°C.
Elemental analysis for $C_{32}H_{35}N_2O_4F$
Calculated: C, 72.43; H, 6.65; N, 5.28.
Found: C, 72.07; H, 6.52; N, 5.18.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.42 (9H, s),

2.14-2.27 (1H, m), 4.02 (2H, d, J=6.9 Hz), 4.15 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.52 (1H, bs), 4.94 (2H, s), 6.29 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.06-7.11 (1H, m), 7.16-7.36 (9H, m), 8.34-8.38 (1H, m).

(7) A suspension of tert-butyl [6-benzyloxy-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (2.65 g, 5 mmol) and 5%palladium carbon (0.8 g) in ethanol (20 mL) and tetrahydrofuran (20 mL) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 2 h. The catalyst was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give tert-butyl [4-(4-fluorophenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (3.11 g, 94.2%) as crystals.

Melting point 229-230°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{29}N_2O_4F$

Calculated: C, 68.16; H, 6.64; N, 6.36.

Found: C, 67.98; H, 6.88; N, 6.20.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.42 (9H, s), 2.11-2.24 (1H, m), 4.00 (1H, d, J=7.4 Hz), 4.16 (2H, d, J=3.6 Hz), 4.49 (1H, bs), 6.33 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.06-7.18 (4H, m), 7.90 (1H, bs), 8.26 (1H, d, J=9.0 Hz).

(8) A solution of tert-butyl [4-(4-fluorophenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.44 g, 1 mmol), 2-iodoacetamide (0.37 g, 2 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (0.30 mL, 2 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at 80°C for 10 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by

silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.24 g, 49.0%) as crystals.

Melting point 218-219°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{32}N_3O_3F$

Calculated: C, 65.18; H, 6.48; N, 8.45.

Found: C, 64.84; H, 6.75; N, 8.25.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 2.13-2.30 (1H, m), 4.04 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.17 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.35 (2H, s), 4.54 (1H, bs), 5.75 (1H, bs), 6.28 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.49 (1H, bs), 7.04 (1H, dd, J=2.5, 9.0 Hz), 7.21-7.24 (4H, m), 8.42 (1H, d, J=9.0 Hz).

(9) To a solution of tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.20 g, 0.4 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL) and the obtained solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 2-[[3-(aminomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide hydrochloride (0.16 g, 94.1%) as crystals.

Melting point 189-190°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{25}N_3O_3FCl$

Calculated: C, 65.18; H, 6.48; N, 8.45.

Found: C, 64.84; H, 6.75; N, 8.25.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.18 (1H, m), 3.84 (2H, bs), 4.04 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.38 (2H, s), 6.29 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 7.34 (1H, bs), 7.38-7.43 (4H, m), 7.56 (1H, bs), 8.27 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.53 (3H, bs).

Example 166

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone

(1) A mixture of methyl 3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate (0.24 g, 0.53 mmol), hydrazine monohydrate (0.65 mL, 13.3 mmol) and methanol (6 mL) was stirred in a sealed tube at 75°C. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and to the residue was added methanol - water (1:1, 4 mL) to allow precipitation of a solid. This solid was collected by filtration, washed with water and dried in vacuo to give tert-butyl [6-(hydrazinocarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.23 g, 94%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 4.08 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.20 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.70 (1H, br), 7.20-7.30 (3H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.69 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.43 (1H, d, J=8.6 Hz).

(2) A mixture of tert-butyl [6-(hydrazinocarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.23 g, 0.50 mmol), triethyl orthoacetate (2.0 mL, 10.9 mmol) and n-butanol (10 mL) was refluxed under heating for 20 min. To the reaction mixture was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (0.075 mL, 0.50 mmol) and the mixture was refluxed under heating for 1 h. To this reaction mixture was added acetic acid (0.040 mL, 0.70 mmol) and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between water (10 mL) and ethyl acetate (30 mL), and the organic layer was washed with water (20 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate (9 g) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate=2:1 (v/v)) to give tert-butyl [2-isobutyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-

3-yl)-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.22 g, 91%) as a colorless powder.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, d, J=7.2 Hz), 1.43 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 2.57 (3H, s), 4.10 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.22 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.57 (1H, br), 7.20-7.35 (2H, m), 7.50-7.65 (4H, m), 8.05 (1H, dm, J=8.4 Hz), 8.58 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz).

(3) To tert-butyl [2-isobutyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-3-yl)-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.20 g, 0.41 mmol) was added a solution (4 mL) of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate and the mixture was stirred at room temperature for 17 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and to the residue was added diisopropyl ether (5 mL). The precipitated powder was collected by filtration. To this powder was added saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (30 mL) and the mixture was extracted twice with a solution (25 mL) of ethyl acetate - tetrahydrofuran (1:1). The organic layers were combined and the mixture was washed with saturated brine (25 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate (15 g) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:methanol=20:1 (v/v)) and recrystallized from n-hexane - ethyl acetate (5:1) to give the title compound (0.11 g, 72%) as pale-yellow crystals.

Elemental analysis for $C_{23}H_{24}N_4O_2$,

Calculated:C, 71.11; H, 6.23; N, 14.42.

Found: C, 71.09; H, 6.28; N, 14.37.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.15-2.40 (1H, m), 2.57 (3H, s), 3.69 (2H, bs), 4.24 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=1.0 Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 8.59 (1H, d, J=8.4 Hz).

Melting point 179-181°C

Example 167

6-Acetyl-3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) To a mixture of 3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (0.81 g, 1.8 mmol), N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (0.211 g, 2.16 mmol), 1-hydroxy-1H-benzotriazole monohydrate (0.365 g, 2.7 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydrochloride (0.517 g, 2.7 mmol) and N,N-dimethylformamide (10 mL) was added triethylamine (0.301 mL, 2.16 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 17 h. The reaction mixture was poured into 0.1 M aqueous citric acid solution (100 mL) and extracted 3 times with ethyl acetate (50 mL). The organic layers were combined, washed once with 0.1 M aqueous citric acid solution (50 mL), twice with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (50 mL) and once with saturated brine (50 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate (15 g), and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate=3:4 (v/v)) to give tert-butyl (2-isobutyl-6-{[methoxy(methyl)amino]carbonyl}-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.83 g, 94%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.42 (3H, s), 4.09 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.21 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.43 (1H, br), 7.20-7.30 (3H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.69 (1H, dd, J=1.6, 8.2 Hz), 8.50 (1H, d, J=8.2 Hz).

(2) Tert-butyl (2-isobutyl-6-{[methoxy(methyl)amino]carbonyl}-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.175 g, 0.355 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (5 mL) and a

solution (0.15 mL, 0.43 mmol) of 3 M methyl magnesium bromide in diethyl ether was added dropwise under ice-cooling. This mixture was stirred at room temperature for 1 h and quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution (5 mL). The whole was extracted with ethyl acetate (10 mL), and the organic layer was washed once each with 0.1 M aqueous citric acid solution (10 mL), saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (10 mL) and saturated brine (10 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate (12 g) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate=5:2 (v/v)) to give tert-butyl (6-acetyl-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.132 g, 83%) as a colorless powder.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=7.2 Hz), 1.43 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 2.27 (3H, s), 4.10 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.23 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.49 (1H, br), 7.20-7.30 (2H, m), 7.45-7.65 (4H, m), 7.96 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.54 (1H, d, J=8.4 Hz).

(3) Tert-butyl (6-acetyl-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.10 g, 0.22 mmol) was dissolved in ethyl acetate (4 mL) and a solution (1 mL) of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 17 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was precipitated from ethyl acetate - diisopropyl ether (1:10) to give the title compound (0.084 g, 98%) as a pale-yellow powder.

Elemental analysis for $C_{22}H_{24}N_2O_2$ HCl H_2O,
Calculated:C, 65.58; H, 6.75; N, 6.95.
Found: C, 66.25; H, 6.73; N, 6.83.

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ: 1.02 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.10-2.30 (1H, m), 2.50 (3H, s), 4.05-4.20 (4H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.55-7.70 (4H, m), 8.15 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 8.53

1609

(1H, d, J=8.4 Hz).
Melting point 179°C (decomposition)

Example 168

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-Butyl (6-formyl-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.20 g, 0.45 mmol) was dissolved in methanol (10 mL) and p-toluene sulfonylmethylisocyanide (0.088 g, 0.45 mmol) and potassium carbonate (0.125 g, 0.90 mmol) were added. This mixture was refluxed under heating for 30 min and the reaction mixture was partitioned between saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (50 mL) and ethyl acetate - tetrahydrofuran (1:1 (v/v), 50 mL). The organic layer was washed once each with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (50 mL) and saturated brine (50 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate (12 g) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate=2:1 (v/v)) to give tert-butyl [2-isobutyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.16 g, 75%) as a colorless solid.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 2.15-2.40 (1H, m), 4.09 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.22 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.51 (1H, br), 7.20 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.20-7.35 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.45-7.60 (3H, m), 7.70 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 7.86 (1H, s), 8.51 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) Tert-butyl [2-isobutyl-6-(1,3-oxazol-5-yl)-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.14 g, 0.30 mmol) was dissolved in methanol (4 mL) and a solution (10 mL) of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate were added thereto. This mixture was stirred at room temperature for 1 h and the precipitated crystals were collected by filtration to give the title compound (0.084 g, 69%) as a colorless powder.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.10-2.20 (1H, m), 3.80-4.10 (4H, m), 7.16 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.95-8.00 (1H, m), 8.30 (3H, br), 8.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.43 (1H, s).

Melting point 217°C (decomposition)

Example 169

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-6-(2H-tetrazol-5-yl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) To a solution (30 mL) of tert-butyl (6-cyano-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.86 g, 2.0 mmol) in toluene were added sodium azide (0.16 g, 2.5 mmol) and triethylamine hydrochloride(0.28 g, 2.5 mmol), and the mixture was stirred at 90°C for 24 h. The reaction mixture was poured into water (100 mL), acidified with 1N hydrochloric acid and extracted twice with ethyl acetate (50 mL). The extracts were combined and washed with saturated brine (15 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate (12 g) and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether (1:5) to give tert-butyl [2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-6-(2H-tetrazol-5-yl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.36 g, 37%) as colorless crystals.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.45 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 4.15 (2H, bd, J=7.4 Hz), 4.22 (2H, bd, J=5.0 Hz), 7.25-7.50 (6H, m), 7.73 (1H, bs), 8.05 (1H, dm, J=8.4 Hz), 8.44 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) Tert-butyl [2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-6-(2H-tetrazol-5-yl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.15 g, 0.32 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (4 mL) and a solution (4 mL) of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate was added thereto. This mixture was stirred at room temperature for 17 h, and the precipitated crystals were collected by filtration to give the title compound (0.13 g, 97%)

as colorless crystals.
Elemental analysis for $C_{21}H_{22}N_6O$ HCl $0.5H_2O$
Calculated:C, 57.60; H, 5.98; N, 19.19.
Found: C, 57.41; H, 5.96; N, 18.73.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.94 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.10-2.20 (1H, m), 3.90 (2H, bs), 4.10 (2H, d, J=6.6 Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.69 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.23 (1H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 8.52 (3H, br), 8.54 (1H, d, J=8.1 Hz).
Melting point 218-220°C

Example 170

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(methylsulfanyl)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A mixture of 3-(aminomethyl)-6-bromo-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (0.19 g, 0.50 mmol), sodium thiomethoxide (0.043 g, 0.60 mmol) and dimethylsulfide (2 mL) was stirred at 70°C for 2 h. To the reaction mixture was added another sodium thiomethoxide (0.043 g, 0.60 mmol), and the resulting mixture was stirred at 70°C for 2 h. The reaction mixture was partitioned between water (100 mL) and ethyl acetate (25 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (25 mL). The extracts were combined and washed once each with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (25 mL) and saturated brine (25 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate (12 g) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate=1:5 (v/v)) to give 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-6-(methylsulfanyl)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (0.16 g, 88%) as an oil.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.15-2.35 (1H, m), 2.32 (3H, s), 3.66 (2H, bs), 4.19 (2H, d, J=7.8 Hz), 6.69 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 8.36 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(methylsulfanyl)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (0.13 g, 0.37 mmol) was

dissolved in ethyl acetate (3 mL) and a solution (1 mL) of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate was added thereto. The mixture was stirred for 5 min and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was crystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether (1:2) to give the title compound (0.14 g, 95%) as colorless crystals.

Elemental analysis for $C_{21}H_{24}N_2OS$ HCl,

Calculated:C, 64.85; H, 6.48; N, 7.20.

Found: C, 64.79; H, 6.55; N, 6.99.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.95-2.20 (1H, m), 2.34 (3H, s), 3.86 (2H, bs), 4.00-4.15 (2H, m), 6.59 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.35-7.65 (6H, m), 8.23 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.46 (1H, bs), 8.58 (2H, bs).

Melting point 252-255°C

Example 171

2-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]sulfanyl}acetamide

A solution (2 mL) of 2-mercaptoacetamide (0.27 g, 3.0 mmol) in N,N-dimethylformamide was ice-cooled under a nitrogen atmosphere and sodium hydride (0.12 g, 3.0 mmol) (60% in oil) was added thereto. The resulting mixture was stirred under ice-cooling for 30 min. To the obtained suspension was added 3-(aminomethyl)-6-bromo-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (1.06 g, 2.74 mmol), and the mixture was stirred at 80°C for 24 h. The reaction mixture was partitioned between water (100 mL) and ethyl acetate (50 mL), and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate (50 mL). The extracts were combined and washed with saturated brine (20 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate (12 g) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:methanol=1:0-10:1 (v/v)) and recrystallized from n-hexane - ethyl acetate (1:1) to give the title compound (0.54 g, 50%) as a colorless powder.

1620
1613

Elemental analysis for $C_{22}H_{25}N_3O_2S$,
Calculated:C, 66.81; H, 6.37; N, 10.62.
Found: C, 66.40; H, 6.41; N, 10.26.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.20-2.30 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.66 (2H, bs), 4.19 (2H, d, J=7.4 Hz), 5.39 (1H, bs), 6.41 (1H, bs), 6.79 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.20-7.35 (3H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 8.36 (1H, d, J=8.6 Hz).
Melting point 218-220°C

Example 172

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(methylsulfinyl)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone

To a mixture of 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-6-(methylsulfanyl)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (0.18 g; 0.52 mmol), conc. sulfuric acid (0.0168 mL, 0.31 mmol), methanol (2 mL) and water (5 mL) was added Oxone® (0.19 g, 0.31 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (50 mL) and extracted 3 times with ethyl acetate (25 mL). The extracts were combined, washed with saturated brine (10 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate (9 g) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:methanol=10:1 (v/v)). The resulting oil was solidified from diisopropyl ether (1 mL) to give the title compound (0.081 g, 42%) as a pale-yellow powder.
Elemental analysis for $C_{21}H_{24}N_2O_2S$ $2H_2O$;
Calculated:C, 62.35; H, 6.98; N, 6.93.
Found: C, 62.27; H, 6.58; N, 6.36.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.69 (2H, bs), 4.24 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.20-7.35 (3H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.64 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 8.63 (1H, d, J=8.6 Hz).
Melting point 167°C (decomposition)

Example 173

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(methylsulfonyl)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A mixture of tert-butyl (6-bromo-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.24 g, 0.5 mmol), sodium thiomethoxide (0.080 g, 1.1 mmol) and N,N-dimethylformamide (4 mL) was stirred at 85°C for 1 h, and the reaction mixture was poured into water (50 mL) and extracted twice with ethyl acetate (25 mL). The extracts were combined, washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (15 mL) and saturated brine (15 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate (12 g) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate=4:1 (v/v)) to give tert-butyl [2-isobutyl-6-(methylsulfanyl)-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.17 g, 73%) as a colorless powder.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 2.32 (3H, s), 4.06 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.19 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.46 (1H, br), 6.68 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.20-7.35 (3H, m), 7.40-7.60 (3H, m), 8.34 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) To a solution (5 mL) of tert-butyl [2-isobutyl-6-(methylsulfanyl)-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.17 g, 0.37 mmol) in dichloromethane was added m-chloroperbenzoic acid (0.13 g, 0.77 mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was washed once with 5% aqueous sodium thiosulfate solution (15 mL) and twice with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (15 mL), and partitioned using a PTFE tube. The organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate=2:1 (v/v)) to give tert-butyl [2-isobutyl-6-(methylsulfonyl)-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-

3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.16 g, 93%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 2.99 (3H, s), 4.12 (2H, d, J=6.9 Hz), 4.24 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.42 (1H, br), 7.30-7.35 (2H, m), 7.50-7.60 (4H, m), 7.94 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.66 (1H, d, J=8.4 Hz).

(3) A mixture of tert-butyl [2-isobutyl-6-(methylsulfonyl)-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.16 g, 0.33 mmol) and a solution (5 mL) of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate was stirred for 1 h and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was precipitated from ethyl acetate - diisopropyl ether (1:10) to give the title compound (0.12 g, 87%) as a colorless powder.

Elemental analysis for $C_{21}H_{24}N_2O_3S$ HCl H_2O 0.25IPE,

Calculated:C, 58.18; H, 6.62; N, 6.03.

Found: C, 58.15; H, 6.87; N, 5.89.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.05-2.20 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.90 (2H, bs), 4.11 (2H, bd, J=6.6 Hz), 7.40-7.50 (3H, m), 7.55-7.70 (3H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.60 (1H, br).

Melting point 209°C (decomposition)

Example 174

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(methanesulfonylamino)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

This compound was synthesized according to the method similar to that in Example 88 from 6-amino-3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 111 (1)).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.08 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.03 (2H, d, J=6.2Hz), 6.75 (1H, d, J=1.8Hz), 7.36-7.44 (3H, m), 7.54-7.58 (3H, m), 7.77 (1H, d, J=8.8Hz), 8.46 (3H, bs), 10.29 (1H, bs).

Example 175

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(methoxycarbonylamino)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

This compound was synthesized according to the method similar to that in Example 88 from 6-amino-3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 111 (1)).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.08 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.02 (2H, d, J=6.6Hz), 7.22 (1H, d, J=1.8Hz), 7.34-7.38 (2H, m), 7.54-7.63 (5H, m), 8.23 (1H, d, J=8.8Hz), 8.40 (3H, bs), 10.04 (1H, s).

Example 176

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(dimethanesulfonylamino)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

This compound was synthesized according to the method similar to that in Example 88 from 6-amino-3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (synthesized according to the method similar to that in Example 111 (1)).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.11 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.44 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.08 (2H, d, J=7.4Hz), 6.86 (1H, d, J=1.8Hz), 7.41-7.45 (2H, m), 7.57-7.60 (3H, m), 7.73 (1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 8.43 (1H, d, J=8.4Hz), 8.44 (3H, bs).

Example 177

N-{3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}-N'-methylurea hydrochloride

This compound was synthesized according to the method similar to that in Example 80 from 3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 108 (1)).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.07 (1H, m), 2.56 (3H, s), 3.81 (2H, s), 4.00 (2H, d, J=7.0Hz), 6.17 (1H, bs), 6.98 (1H, d, J=2.0Hz), 7.34-7.38 (2H, m), 7.54-7.67 (4H, m), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 8.39 (3H, bs),

9.13 (1H, s).

Example 178

N-{3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}-N',N'-dimethylurea hydrochloride

This compound was synthesized according to the method similar to that in Example 80 from 3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 108 (1)).
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.07 (1H, m), 2.86 (6H, s), 3.81 (2H, s), 4.02 (2H, d, J=7.0Hz), 7.13 (1H, s), 7.34-7.38 (2H, m), 7.54-7.57 (3H, m), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 8.41 (3H, bs), 8.68 (1H, s).

Example 179

N-{3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl}urea hydrochloride

This compound was synthesized according to the method similar to that in Example 80 from 3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxylic acid (synthesized according to the method similar to that in Example 108 (1)).
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.07 (1H, m), 3.82 (2H, d, J=4.0Hz), 4.02 (2H, d, J=7.2Hz), 5.96 (1H, bs), 6.70 (1H, bs), 6.51 (1H, d, J=1.8Hz), 7.35-7.39 (2H, m), 7.51-7.59 (3H, m), 7.79 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 8.10 (1H, d, J=8.8Hz), 8.44 (3H, bs), 9.10 (1H, s).

Example 180

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide hydrochloride

(1) To a solution of tert-butyl [4-(4-fluorophenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (2.00 g, 3.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (30 ml) was added sodium hydride (0.19

g, 4.8 mmol) (60% in oil) at 0°C, and the mixture was stirred at 0°C for 10 min. To the obtained mixture was added N-phenyltrifluoromethanesulfonimide (1.71 g, 4.8 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (2.02 g, 88.2%) as an oil.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.14-2.28 (1H, m), 4.07 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.22 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.47 (1H, bs), 6.80 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.22-7.44 (5H, m), 8.55 (1H, d, J=8.6 Hz).

(2) A suspension of tert-butyl [4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (2.00 g, 3.5 mmol), butyl acrylate (0.76 ml, 5.3 mmol), sodium hydrogencarbonate (0.45 g, 5.5 mmol), tetrabutylammonium chloride (0.11 g, 0.4 mmol) and palladium acetate (90 mg, 0.4 mmol) in N,N-dimethylformamide (30 ml) was stirred with heating at 100°C under an argon atmosphere for 24 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give butyl (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenate as an amorphous.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95 (3H, t, J=7.7 Hz), 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.34-1.47 (11H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 2.18-

1619

2.28 (1H, m), 4.06 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.13-4.21 (4H, m), 4.50 (1H, bs), 6.39 (1H, d, J=16.5 Hz), 6.98 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.19-7.27 (4H, m), 7.55 (1H, d, J=16.5 Hz), 7.62 (1H, dd, J=1.6, 8.7 Hz), 8.44 (1H, d, J=8.7 Hz).

(3) To a solution of butyl (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenate (0.56 g, 1 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) and methanol (10 ml) was added 1N sodium hydroxide (2 ml). The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenic acid (0.36 g, 72.0%) as crystals.

Melting point 201-202°C.

Elemental analysis for $C_{28}H_{31}N_2O_3F$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 67.39; H, 6.36; N, 5.61.

Found: C, 67.69; H, 6.27; N, 5.49.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.49 (9H, s), 2.11-2.24 (1H, m), 4.04 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.13 (2H, d, J=3.0 Hz), 5.74 (1H, bs), 6.28 (1H, d, J=16.4 Hz), 6.77 (1H, s), 7.21-7.34 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=16.4 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.2 Hz).

(4) A solution of (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenic acid (0.20 g, 0.4 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.15 g, 0.8 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.12 g, 0.8 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was

stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide (0.13 g, 65.0%) as crystals.

Melting point 161-163°C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 2.16-2.24 (1H, m), 4.07 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.19 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.96 (1H, bs), 5.75 (1H, bs), 6.38 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.94 (1H, s), 7.26-7.30 (2H, m), 7.40-7.56 (5H, m), 8.29 (1H, d, J=8.4 Hz).

(5) (E)-3-[3-[[(Tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide (0.10 g, 0.2 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate to give (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide hydrochloride (0.08 g, 88.8%) as crystals.

Melting point 255-258°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{23}N_3O_2ClF$ $0.75H_2O$

Calculated: C, 62.30; H, 6.02; N, 9.48.

Found: C, 61.90; H, 6.38; N, 9.31.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.19 (1H, m), 3.86 (2H, d, J=4.0 Hz), 4.08 (2H, d, J=7.0 Hz), 6.57 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.00 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.18 (1H, bs), 7.32-7.51 (5H, m), 7.67 (1H, bs), 7.78 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.61 (3H, bs).

Example 181

1621

2-[[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide hydrochloride

(1) A mixture of methyl 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (9.24 g, 18 mmol), 4-methylphenylboronic acid (2.94 g, 21.6 mmol) and sodium carbonate (2.86 g, 27 mmol) in toluene (50 ml) - methanol (10 ml)- water (10 ml) was stirred under an argon atmosphere at room temperature for 30 min. To the obtained mixture was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (1.04 g, 1 mmol) and the mixture was refluxed under heating under an argon atmosphere for 10 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 6-benzyloxy-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (6.91 g, 84.4%) as crystals.

Melting point 142.5-143°C.

Elemental analysis for $C_{29}H_{29}NO_4$

Calculated: C, 76.46; H, 6.42; N, 3.07.

Found: C, 76.35; H, 6.40; N, 2.86.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.04-2.20 (1H, m), 2.43 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.93 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.97 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.11-7.37 (10H, m), 8.42 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) To a suspension of methyl 6-benzyloxy-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (6.83 g, 15 mmol) in methanol (50 ml) was added an aqueous solution (20 ml) of lithium hydroxide monohydrate (1.89 g, 45 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 24 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with

1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals was recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 6-benzyloxy-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (5.78 g, 87.3%) as crystals.
Melting point 153-154°C.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.85 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.03-2.21 (1H, m), 2.42 (3H, s), 3.86 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.13 (1H, bs), 4.96 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.13-7.36 (9H, m), 8.28 (1H, d, J=9.0 Hz).

(3) To a mixed solution of 6-benzyloxy-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (5.74 g, 13 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) were added oxalyl chloride (1.4 ml, 15.6 mmol) and N,N-dimethylformamide (3 drops), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml). The obtained solution was added dropwise to a suspension of sodium tetrahydroborate (1.72 g, 45.5 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (50 ml) at 0°C. The obtained mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 6-benzyloxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1(2H)-isoquinolinone (4.41 g, 79.5%) as crystals.
Melting point 74-76°C.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.16-2.26 (1H, m), 2.41 (1H, bs), 2.47 (3H, s), 4.17 (2H, d, J=7.5 Hz),

4.43 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.98 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.17 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.23-7.34 (7H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz).

(4) To a suspension of 6-benzyloxy-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1(2H)-isoquinolinone (4.28 g, 10 mmol) in toluene (50 ml) was added thionyl chloride (1.5 ml, 20 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 6-benzyloxy-3-chloromethyl-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1(2H)-isoquinolinone (4.26 g, 95.5%) as an oil.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.14-2.30 (1H, m), 2.47 (3H, s), 4.15 (2H, d, J=6.8 Hz), 4.39 (2H, s), 4.93 (2H, s), 6.45 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.09-7.35 (10H, m), 8.40 (1H, d, J=8.8 Hz).

(5) A solution of 6-benzyloxy-3-chloromethyl-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1(2H)-isoquinolinone (4.24 g, 9.5 mmol) and potassium phthalimide (2.65 g, 14.3 mmol) in N,N-dimethylformamide (50 ml) was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 2-[[6-benzyloxy-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (5.07 g, 96.0%) as crystals.

Melting point 158-159°C.

Elemental analysis for $C_{36}H_{32}N_2O_4$

Calculated: C, 77.68; H, 5.79; N, 5.03.

Found: C, 77.89; H, 5.91; N, 4.96.

1624

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.14-2.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 4.01 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.78 (2H, s), 4.92 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.12-7.19 (4H, m), 7.20-7.35 (5H, m), 7.66-7.76 (4H, m), 8.38 (1H, d, J=8.8 Hz).

(6) To a suspension of 2-[[6-benzyloxy-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (5.01 g, 9 mmol) in ethanol (50 ml) was added hydrazine monohydrate (1.3 ml, 27 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 1 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (50 ml) and di-t-butyl dicarbonate (3.1 ml, 13.5 mmol) was added thereto. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl [6-benzyloxy-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]-methylcarbamate (4.48 g, 94.5%) as crystals.

Melting point 164-164.5°C.

Elemental analysis for $C_{33}H_{36}N_2O_4$

Calculated: C, 75.26; H, 7.27; N, 5.32.

Found: C, 75.17; H, 7.39; N, 5.17.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.42 (9H, s), 2.13-2.27 (1H, m), 2.46 (3H, s), 4.03 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.18 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.48 (1H, bs), 4.92 (2H, s), 6.38 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.05-7.11 (3H, m), 7.22-7.35 (7H, m), 8.37 (1H, d, J=8.8 Hz).

(7) A suspension of tert-butyl [6-benzyloxy-2-isobutyl-

1625

4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (4.21 g, 8 mmol) and 5% palladium carbon (2.0 g) in ethanol (20 ml) and tetrahydrofuran (20 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 2 h. The catalyst was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-hydroxy-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (3.28 g, 94.0%) as crystals.

Melting point 233-234°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{32}N_2O_4$

Calculated: C, 71.53; H, 7.39; N, 6.42.

Found: C, 71.35; H, 7.35; N, 6.22.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.41 (9H, s), 2.12-2.26 (1H, m), 2.41 (3H, s), 4.02 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.19 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.46 (1H, bs), 6.39 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.73 (1H, bs), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz).

(8) A solution of tert-butyl [6-hydroxy-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.44 g, 1 mmol), 2-iodoacetamide (0.37 g, 2 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (0.30 ml, 2 mmol) in N,N-dimethylacetamide (10 ml) was stirred at 80°C for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.18 g, 36.7%) as crystals.

Melting point 239-239.5°C.

Elemental analysis for $C_{28}H_{33}N_3O_5$
Calculated: C, 68.13; H, 7.15; N, 8.51.
Found: C, 67.77; H, 7.09; N, 8.21.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.15-2.29 (1H, m), 2.47 (3H, s), 4.05 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.19 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.33 (2H, s), 4.48 (1H, bs), 5.69 (1H, bs), 6.34 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.52 (1H, bs), 7.04 (1H, dd, J=2.6, 9.0 Hz), 7.10 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.31 (2H, d, J=7.9 Hz), 8.42 (1H, d, J=9.0 Hz).

(9) Tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.15 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide hydrochloride (0.11 g, 91.7%) as crystals.
Melting point 278-280°C.
Elemental analysis for $C_{23}H_{28}N_3O_3$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 62.93; H, 6.66; N, 9.57.
Found: C, 62.97; H, 6.53; N, 9.28.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.16 (1H, m), 2.43 (3H, s), 3.86 (2H, s), 4.04 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.36 (2H, s), 6.34 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.35 (1H, bs), 7.37 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.57 (1H, bs), 8.27 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.48 (3H, s).

Example 182

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride

(1) To a solution of tert-butyl [6-hydroxy-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-

isoquinolinyl]methylcarbamate (Example 181(7)) (2.18 g, 5 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 ml) was added sodium hydride (0.30 g, 8.3 mmol) (60% in oil) at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. To the obtained mixture was added N-phenyltrifluoromethanesulfonimide (2.68 g, 8.3 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-6-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (2.85 g, 100%) as an oil.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 2.14-2.27 (1H, m), 2.47 (3H, s), 4.09 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.24 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.45 (1H, t, J=2.6 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.13-7.40 (3H, m), 8.54 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) A mixture of tert-butyl [2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-6-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (2.84 g, 5 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (0.14 g, 0.25 mmol), triethylamine (0.77 ml, 5.5 mmol) and palladium acetate (56 mg, 0.25 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) - methanol (20 ml) was stirred with heating at 100°C under a carbon monoxide atmosphere at 5 atm for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate (2.11 g, 88.3%) as crystals.

1628

Melting point 193-194.5°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{34}N_2O_5$
Calculated: C, 70.27; H, 7.16; N, 5.85.
Found: C, 69.97; H, 7.22; N, 5.71.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.17-2.32 (1H, m), 2.47 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.09 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.22 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.54 (1H, bs), 7.13 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.32 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.68 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.02 (1H, dd, J=1.6, 8.2 Hz), 8.49 (1H, d, J=8.2 Hz).

(3) To a solution of methyl 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate (1.91 g, 4 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml)-methanol (10 ml) was added 1N sodium hydroxide (8 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - isopropyl ether to give 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (1.67 g, 90.3%) as crystals.
Melting point 230-231°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{32}N_2O_5$
Calculated: C, 69.81; H, 6.94; N, 6.03.
Found: C, 69.45; H, 7.09; N, 5.67.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.49 (9H, s), 2.07-2.25 (1H, m), 2.48 (3H, s), 4.05 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.18 (2H, d, J=4.4 Hz), 5.75 (1H, bs), 7.21 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.32 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.48 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.2 Hz).

(4) A solution of 3-[[(tert-

butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (0.92 g, 2 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.77 g, 4 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.61 g, 4 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide (0.82 g, 89.1%) as crystals.

Melting point 225-226°C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.17-2.28 (1H, m), 2.46 (3H, s), 4.08 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.22 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.52 (1H, bs), 5.62 (1H, bs), 6.00 (1H, bs), 7.12 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.32 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.42 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.78 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.49 (1H, d, J=8.4 Hz).

(5) A solution of 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide (0.42 g, 0.9 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol - diethyl ether to give 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride (0.34 g, 94.4%) as crystals.

Melting point 286-288°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{28}N_3O_3Cl$ 1.25H_2O

Calculated: C, 62.55; H, 6.80; N, 9.95.
Found: C, 62.66; H, 6.93; N, 9.99.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.02-2.16 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.08 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.46 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.58 (1H, bs), 7.99 (1H, d, J=1.6, 8.2 Hz), 8.16 (1H, bs), 8.36 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.49 (3H, bs).

Example 183

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1(2H)-isoquinolinone-6-carbonitrile hydrochloride

(1) A solution of 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide (Example 3 (4)) (0.37 g, 0.8 mmol) and cyanuric chloride (0.44 g, 2.4 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mmol) was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-cyano-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.32 g, 91.4%) as crystals.
Melting point 156-157°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{31}N_3O_3$
Calculated: C, 72.78; H, 7.01; N, 9.43.
Found: C, 72.66; H, 7.16; N, 9.46.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.14-2.29 (1H, m), 2.48 (3H, s), 4.09 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.24 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.45 (1H, bs), 7.10 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.31 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.35 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.4, 8.2 Hz), 8.53 (1H, d, J=8.2 Hz).

(2) Tert-butyl [6-cyano-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.27 g, 0.6

1631

mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol - diethyl ether to give 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1(2H)-isoquinolinone-6-carbonitrile hydrochloride (0.22 g, 95.7%) as crystals.
Melting point 278-279°C.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.16 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.11 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.25 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.41 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.96 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 8.47 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.65 (3H, bs).

Example 184
(E)-3-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide hydrochloride
(1) A suspension of tert-butyl [2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-6-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (Example 182 (1)) (1.42 g, 2.5 mmol), butyl acrylate (0.54 ml, 3.8 mmol), sodium hydrogencarbonate (0.32 g, 3.8 mmol), tetrabutylammonium chloride (83 mg, 0.3 mmol) and palladium acetate (67 mg, 0.3 mmol) in N,N-dimethylformamide (30 ml) was stirred with heating at 100°C under an argon atmosphere for 20 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give butyl (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenate (0.56 g, 40.3%) as an amorphous.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95 (3H, t, J=7.8 Hz), 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.35-1.47 (11H, m), 1.62-1.71 (2H, m), 2.18-2.29 (1H, m), 2.49 (3H, s), 4.08 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.18 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.22 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.52 (1H, bs), 6.38 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.04 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.55 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J=1.0, 8.4 Hz), 8.44 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) To a solution of butyl ((E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenate (0.50 g, 0.9 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml)-methanol (10 ml) was added 1N sodium hydroxide (2 ml). The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenic acid (0.38 g, 84.4%) as crystals.

Melting point 171-173°C.

Elemental analysis for $C_{29}H_{34}N_2O_5$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 70.35; H, 7.02; N, 5.66.

Found: C, 70.16; H, 6.94; N, 5.49.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.48 (9H, s), 2.08-2.29 (1H, m), 2.50 (3H, s), 4.05 (2H, d, J=6.3 Hz), 4.17 (2H, d, J=4.5 Hz), 5.46 (1H, bs), 6.30 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.88 (1H, s), 7.20 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.34 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.47 (1H, d, J=15.9 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.6 Hz).

(3) A solution of (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-

1640
1633

methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenic acid (0.25 g, 0.5 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.19 g, 1 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.15 g, 1 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)-amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide (0.21 g, 84.0%) as crystals.

Melting point 152-154°C.

Elemental analysis for $C_{29}H_{35}N_3O_4$ $0.75H_2O$

Calculated: C, 69.23; H, 7.31; N, 8.35.

Found: C, 69.58; H, 7.29; N, 8.01.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.16-2.28 (1H, m), 2.48 (3H, s), 4.07 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.22 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.70 (1H, bs), 5.71 (2H, bs), 6.40 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.00 (1H, s), 7.12 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.32 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.44-7.54 (2H, m), 8.36 (1H, d, J=8.4 Hz).

(4) (E)-3-[3-[[(Tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide (0.15 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give (E)-3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide hydrochloride (0.12 g, 92.3%) as crystals.
Melting point 264-266°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{28}N_3O_2Cl$ $1.25H_2O$
Calculated: C, 64.28; H, 6.85; N, 9.37.
Found: C, 64.37; H, 6.88; N, 9.08.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.04-2.16 (1H, m), 3.87 (2H, d, J=2.4 Hz), 4.08 (2H, d, J=6.9 Hz), 6.56 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.00 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.18 (1H, bs), 7.25-7.42 (5H, m), 7.67 (1H, bs), 7.77 (1H, dd, J=1.2, 8.7 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.53 (3H, bs).

Example 185

2-[[3-(Aminomethyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide hydrochloride (1) A mixed solution of methyl 6-benzyloxy-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (10.27 g, 20 mmol), 4-chlorophenylboronic acid (3.75 g, 24 mmol) and sodium carbonate (5.30 g, 50 mmol) in toluene (50 ml)-methanol (10 ml)-water (10 ml) was stirred under an argon atmosphere at room temperature for 30 min. To the obtained mixture was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (1.15 g, 1 mmol) and the mixture was refluxed under heating under an argon atmosphere for 10 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 6-benzyloxy-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (5.21 g, 54.8%) as crystals.
Melting point 165.5-166°C.
Elemental analysis for $C_{28}H_{26}NO_4Cl$
Calculated: C, 70.66; H, 5.51; N, 2.94.
Found: C, 70.89; H, 5.68; N, 2.78.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.91 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.03-2.21 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.93 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.99 (2H, s),

6.52 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.15-7.22 (3H, m), 7.26-7.44 (7H, m), 8.42 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) To a suspension of methyl 6-benzyloxy-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (5.00 g, 10.5 mmol) in 1,4-dioxane (50 ml) was added an aqueous solution (20 ml) of lithium hydroxide monohydrate (1.32 g, 31.5 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 24 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - n-hexane to give 6-benzyloxy-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (4.69 g, 96.7%) as crystals.

Melting point 200-201°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{24}NO_4Cl$

Calculated: C, 70.20; H, 5.24; N, 3.03.

Found: C, 70.12; H, 5.28; N, 2.97.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.86 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.07-2.25 (1H, m), 3.90 (2H, d, J=7.2 Hz), 5.00 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.21-7.40 (9H, m), 8.25 (1H, d, J=9.0 Hz).

(3) To a mixure of 6-benzyloxy-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (4.62 g, 10 mmol) and tetrahydrofuran (50 ml) were added oxalyl chloride (1.0 ml, 15.6 mmol) and N,N-dimethylformamide (3 drops), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml). The obtained solution was added dropwise to a suspension of sodium tetrahydroborate (1.32 g, 35 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (30 ml) at 0°C. The obtained mixture was

1636

stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 6-benzyloxy-4-(4-chlorophenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (4.31 g, 96.4%) as crystals.

Melting point 87-88°C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.11-2.28 (1H, m), 2.39 (1H, bs), 4.16 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.41 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.92 (2H, s), 6.29 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.21-7.38 (7H, m), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8 Hz).

(4) To a suspension of 6-benzyloxy-4-(4-chlorophenyl)-3-hydroxymethyl-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (4.25 g, 9.5 mmol) in toluene (50 ml) was added thionyl chloride (1.4 ml, 19 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 6-benzyloxy-3-chloromethyl-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (3.98 g, 89.8%) as an oil.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.13-2.30 (1H, m), 4.14 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.34 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.34 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.06-7.38 (8H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 8.41 (1H, d, J=8.8 Hz).

(5) A solution of 6-benzyloxy-3-chloromethyl-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone (3.96 g, 8.5 mmol) and potassium phthalimide (2.37 g, 12.8 mmol) in N,N-dimethylformamide (40 ml) was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After

1637

washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 2-[[6-benzyloxy-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (4.72 g, 96.3%) as crystals.

Melting point 182-183°C.

Elemental analysis for $C_{35}H_{29}N_2O_4Cl$

Calculated: C, 72.85; H, 5.07; N, 4.85.

Found: C, 72.95; H, 5.19; N, 4.70.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.09-2.31 (1H, m), 4.00 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.74 (2H, s), 4.93 (2H, s), 6.29 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.19-7.41 (9H, m), 7.66-7.79 (4H, m), 8.38 (1H, d, J=8.8 Hz).

(6) To a suspension of 2-[[6-benzyloxy-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (4.61 g, 8 mmol) in ethanol (50 ml) was added hydrazine monohydrate (1.2 ml, 24 mmol). The obtained mixture was refluxed under heating for 1 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (50 ml) and di-t-butyl dicarbonate (2.8 ml, 12 mmol) was added thereto. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl [6-benzyloxy-4-(4-chlorophenyl)-2-

isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (4.16 g, 95.2%) as crystals.

Melting point 186-187°C.

Elemental analysis for $C_{32}H_{33}N_2O_4Cl$

Calculated: C, 70.25; H, 6.45; N, 5.12.

Found: C, 70.17; H, 6.43; N, 5.00.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.42 (9H, s), 2.14-2.28 (1H, m), 4.02 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.15 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.46 (1H, bs), 4.95 (2H, s), 6.28 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.07-7.16 (3H, m), 7.22-7.37 (5H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 8.37 (1H, d, J=8.8 Hz).

(7) Tert-butyl [6-benzyloxy-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.54 g, 1 mmol) was suspended in 48% aqueous solution (20 ml) of hydrogen bromide and the obtained mixture was refluxed under heating for 3 h. The reaction mixture was neutralized with 1N sodium hydroxide aqueous solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (10 ml) and di-t-butyl dicarbonate (0.28 ml, 1 mmol) was added thereto. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [4-(4-chlorophenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.32 g, 71.1%) as crystals.

Melting point 220-221°C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.42 (9H, s), 2.08-2.29 (1H, m), 4.01 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.13 (2H, d,

J=5.6 Hz), 4.50 (1H, bs), 6.33 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.03 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.93 (1H, bs), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz).

(8) To a solution of tert-butyl [4-(4-chlorophenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.45 g, 1 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was added sodium hydride (48 mg, 1.2 mmol) (60% in oil) at 0°C, and the mixture was stirred at 0°C for 10 min. To the obtained mixture was added 2-iodoacetamide (0.22 g, 1.2 mmol) and the mixture was stirred at 0°C for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.27 g, 52.9%) as crystals.

Melting point 241-242°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{32}N_3O_5Cl$

Calculated: C, 63.09; H, 6.27; N, 8.17.

Found: C, 63.07; H, 6.32; N, 8.22.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.10-2.28 (1H, m), 4.04 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.17 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.35 (2H, s), 4.56 (1H, bs), 5.79 (1H, bs), 6.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.50 (1H, bs), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.17-7.24 (2H, m), 7.47-7.53 (2H, m), 8.41 (1H, d, J=9.0 Hz).

(9) Tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.20 g, 0.4 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the

precipitated crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 2-[[3-(aminomethyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy]acetamide hydrochloride (0.16 g, 88.9%) as crystals.

Melting point 260-262°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.18 (1H, m), 3.84 (2H, bs), 4.03 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.39 (2H, s), 6.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.36 (1H, bs), 7.40 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.59 (1H, bs), 7.62 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.27 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.51 (3H, s).

Example 186

3-(Aminomethyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride

(1) To a solution of tert-butyl [6-hydroxy-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (Example 185(7)) (1.83 g, 4 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 ml) was added sodium hydride (0.24 g, 6 mmol) (60% in oil) at 0°C, and the mixture was stirred at 0°C for 10 min. To the obtained mixture was added N-phenyltrifluoromethanesulfonimide (2.14 g, 6 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (2.36 g, 100%) as an oil.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 2.04-2.26 (1H, m), 4.07 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.21 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.50 (1H, bs), 6.81 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.17-7.26 (2H, m), 7.50-7.57 (3H, m), 8.54 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) A mixed solution of tert-butyl [4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (2.35 g, 4 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (0.11 g, 0.2 mmol), triethylamine (0.6 ml, 4.4 mmol) and palladium acetate (45 mg, 0.2 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml)-methanol (20 ml) was stirred with heating at 100°C under a carbon monoxide atmosphere at 5 atm for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate (1.71 g, 85.9%) as crystals.
Melting point 205-207°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{31}N_2O_5Cl$
Calculated: C, 64.99; H, 6.26; N, 5.61.
Found: C, 64.91; H, 6.44; N, 5.34.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 2.14-2.30 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.08 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.20 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.55 (1H, bs), 7.19-7.25 (2H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.03 (1H, dd, J=1.5, 8.5 Hz), 8.49 (1H, d, J=8.5 Hz).

(3) To a solution of methyl 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate (1.50 g, 3 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml)-methanol (10 ml) was added 1N sodium hydroxide (6 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized

from tetrahydrofuran - isopropyl ether to give 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (1.41 g, 97.2%) as crystals.

Melting point 226-227°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{29}N_2O_5Cl$

Calculated: C, 64.39; H, 6.03; N, 5.78.

Found: C, 64.50; H, 6.36; N, 5.37.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.49 (9H, s), 2.10-2.26 (1H, m), 4.04 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.14 (2H, s), 5.65 (1H, bs), 7.29 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.44 (1H, s), 7.52 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.0 Hz).

(4) A solution of 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (1.21 g, 2.5 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.96 g, 5 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.76 g, 5 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide (1.02 g, 85.0%) as crystals.

Melting point 144-146°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{30}N_3O_4Cl$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 63.93; H, 6.29; N, 8.60.

Found: C, 64.06; H, 6.06; N, 8.53.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.45 (9H, s), 2.14-2.26 (1H, m), 4.06 (2H, d, J=6.9 Hz), 4.18 (2H, d, J=4.5 Hz), 4.92 (1H, bs), 5.89 (1H, bs), 6.22 (1H, bs),

7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.66 (1H, dd, J=1.2, 8.4 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.4 Hz).

(5) 3-[[(Tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide (0.48 g, 1 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol-diethyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carboxamide hydrochloride (0.41 g, 97.6%) as crystals.

Melting point 260-261°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.17 (1H, m), 3.85 (2H, s), 4.08 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.45 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.60 (1H, bs), 7.64 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.01 (1H, d, J=1.5, 8.4 Hz), 8.19 (1H, bs), 8.38 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.56 (3H, bs).

Example 187

3-(Aminomethyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carbonitrile hydrochloride

(1) A solution of 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide (Example 186 (4)) (0.48 g, 1 mmol) and cyanuric chloride (0.55 g, 3 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mmol) was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [4-(4-chlorophenyl)-6-cyano-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.37 g, 80.4%) as crystals.

Melting point 234-235°C.
Elemental analysis $C_{26}H_{28}N_3O_3Cl$
Calculated: C, 67.02; H, 6.06; N, 9.02.
Found: C, 67.10; H, 6.09; N, 9.07.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.16-2.30 (1H, m), 4.08 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.22 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.44 (1H, bs), 7.16-7.23 (2H, m), 7.26 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.51-7.58 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 8.55 (1H, d, J=8.6 Hz).

(2) Tert-butyl [4-(4-chlorophenyl)-6-cyano-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.28 g, 0.6 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol - diethyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone-6-carbonitrile hydrochloride (0.23 g, 95.8%) as crystals.
Melting point 280-281°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{21}N_3OCl$
Calculated: C, 62.69; H, 5.26; N, 10.44.
Found: C, 62.34; H, 5.31; N, 10.45.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.19 (1H, m), 3.87 (2H, s), 4.10 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.32 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.43-7.49 (2H, m), 7.64-7.68 (2H, m), 7.97 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 8.47 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.67 (3H, bs).

Example 188

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide hydrochloride

(1) A suspension of tert-butyl [4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-6-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (Example 186 (1)) (2.06 g, 3.5 mmol), butyl acrylate (0.76 ml, 5.3

mmol), sodium hydrogencarbonate (0.45 g, 5.3 mmol), tetrabutylammonium chloride (0.11 g, 0.4 mmol) and palladium acetate (0.09 g, 0.4 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 ml) was stirred with heating at 100°C under an argon atmosphere for 48 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. After washing the extract with water, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give butyl (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenate (0.48 g, 23.8%) as crystals. Melting point 149-150°C.

Elemental analysis for $C_{32}H_{39}N_2O_5Cl$ $0.25H_2O$.
Calculated: C, 67.24; H, 6.97; N, 4.90.
Found: C, 67.22; H, 7.01; N, 4.93.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.00 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.32-1.50 (11H, m), 1.59-1.71 (2H, m), 2.14-2.30 (1H, m), 4.07 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.16-4.22 (4H, m), 4.43 (1H, bs), 6.40 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.98 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 8.45 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) To a solution of butyl (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenate (0.41 g, 0.7 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml)-methanol (10 ml) was added 1N sodium hydroxide (2 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give (E)-3-[3-

[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenic acid (0.34 g, 91.9%) as crystals.
Melting point 147-149°C.
Elemental analysis for $C_{28}H_{31}N_2O_5Cl$ $0.25H_2O$
Calculated: C, 65.24; H, 6.16; N, 5.43.
Found: C, 65.18; H, 6.15; N, 5.31.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.48 (9H, s), 2.08-2.28 (1H, m), 4.05 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.14 (2H, s), 5.46 (1H, bs), 6.32 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.82 (1H, s), 7.26-7.31 (2H, m), 7.42-7.56 (4H, m), 8.28 (1H, d, J=7.8 Hz).
(3) A solution of (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenic acid (0.20 g, 0.4 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.15 g, 0.8 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.12 g, 0.8 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from ethyl acetate - n-hexane to give (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide (0.18 g, 90.0%) as crystals.
Melting point 152-154°C.
Elemental analysis for $C_{28}H_{32}N_3O_4Cl$ $0.25H_2O$
Calculated: C, 65.36; H, 6.37; N, 8.17.
Found: C, 65.30; H, 6.27; N, 7.99.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.45 (9H, s), 2.12-2.28 (1H, m), 4.05 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.18 (2H, d, J=4.6 Hz), 4.95 (1H, bs), 5.72 (1H, bs), 5.85 (1H, bs), 6.37 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.24

(2H, d, J=8.8 Hz), 7.41-7.54 (4H, m), 8.28 (1H, d, J=8.4 Hz).

(4) A solution of (E)-3-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide (0.15 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate to give (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenamide hydrochloride (0.12 g, 92.3%) as crystals.

Melting point 261-263°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{25}N_3O_2Cl_2$ $0.75H_2O$

Calculated: C, 60.07; H, 5.81; N, 9.14.

Found: C, 59.78; H, 6.14; N, 8.75.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.91-2.21 (1H, m), 3.85 (2H, s), 4.06 (2H, d, J=7.4 Hz), 6.58 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.02 (1H, s), 7.19 (1H, bs), 7.34-7.47 (3H, m), 7.62-7.67 (3H, m), 7.79 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.60 (3H, bs).

Example 189

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride

(1) To a suspension of 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide (0.44 g, 1 mmol) in toluene (20 ml) was added Lawesson's reagent (0.24 g, 0.6 mmol), and the mixture was refluxed under heating for 1 h. The reaction mixture was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-(aminothiocarbonyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.18 g, 39.1%) as crystals.

Melting point 189-190°C.
Elemental analysis for $C_{24}H_{33}N_3O_4S$
Calculated: C, 62.44; H, 7.64; N, 9.10.
Found: C, 62.38; H, 7.51; N, 8.89.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.50-1.64 (11H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.04-2.18 (1H, m), 3.83 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.96 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.48 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.37 (1H, bs), 7.67 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.83-7.90 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.31 (1H, bs).

(2) A suspension of tert-butyl [6-(aminothiocarbonyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]-methylcarbamate (0.46 g, 1 mmol), bromoacetone (0.20 g, 1.5 mmol) and sodium acetate (0.12 g, 1.5 mmol) in ethanol (10 ml) was refluxed under heating for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl[4-butoxy-2-isobutyl-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.36 g, 73.5%) as an amorphous.
Elemental analysis for $C_{27}H_{37}N_3O_4S$
Calculated: C, 64.90; H, 7.46; N, 8.41.
Found: C, 64.63; H, 7.58; N, 8.26.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.07 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.56-1.75 (2H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.12-2.26 (1H, m), 2.55 (3H, d, J=0.8 Hz), 3.92 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.00 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.54 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.78 (1H, bs), 6.98 (1H, q, J=0.8 Hz), 8.08 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.22 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=8.4 Hz).

(3) Tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.30 g, 0.6 mmol) was

dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol - diisopropyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride (0.27 g, 96.4%) as crystals.

Melting point 201-202°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.56-1.74 (2H, m), 1.82-2.12 (3H, m), 2.48 (3H, d, J=0.6 Hz), 3.98-4.02 (4H, m), 4.21 (2H, d, J=5.2 Hz), 7.51 (1H, q, J=0.6 Hz), 8.13 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 8.25 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.76 (3H, bs).

Example 190

Ethyl 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate hydrochloride

(1) Tert-butyl [6-(aminothiocarbonyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (Example 189 (1)) (1.38 g, 3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (10 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was suspended in tetrahydrofuran (20 ml). To the obtained mixture were added triethylamine (0.84 ml, 6 mmol) and 9-fluorenylmethylchloroformate (1.16 g, 4.5 mmol) and the mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 9H-fluoren-9-

ylmethyl [6-(aminocarbothioyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (1.52 g, 86.9%) as an amorphous.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.94-1.00 (9H, m), 1.47-1.59 (2H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.07-2.18 (1H, m), 3.77 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.98 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.25 (1H, t, J=6.6 Hz), 4.51-4.53 (4H, m), 5.79 (1H, bs), 7.26-7.41 (4H, m), 7.63-7.66 (3H, m), 7.75 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.86 (1H, bs), 7.93 (1H, s), 8.00 (1H, bs), 8.12 (1H, d, J=8.1 Hz).

(2) A solution of 9H-fluoren-9-ylmethyl [6-(aminocarbothioyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.29 g, 0.5 mmol) and ethyl bromopyruvate (0.19 g, 1 mmol) in ethanol (10 ml) was refluxed under heating for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give ethyl 2-[4-butoxy-3-[[[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbony]amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate (0.30 g, 90.9%) as crystals.

Melting point 203-203.5°C.

Elemental analysis for $C_{39}H_{41}N_3O_5S$

Calculated: C, 68.90; H, 6.08; N, 6.18.

Found: C, 68.64; H, 6.10; N, 6.06.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.07 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.45 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.56-1.75 (2H, m), 1.81-1.98 (2H, m), 2.06-2.24 (1H, m), 3.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.05 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.22 (1H, t, J=6.6 Hz), 4.47 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.49 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.59 (2H, d, J=5.4 Hz), 5.23 (1H, bs), 7.29-7.43 (4H, m), 7.59 (2H, d, J=7.3 Hz), 8.14 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 8.24-8.26 (2H, m), 8.47 (1H, d, J=8.4 Hz).

(3) To a solution of ethyl 2-[4-butoxy-3-[[[(9H-fluoren-

1651

9-ylmethoxy)carbony]amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate (1.70 g, 2.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (25 ml)-tetrahydrofuran(25 ml) was added pyrrolidine (2 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml) and di-t-butyl dicarbonate (0.89 ml, 4 mmol) was added thereto. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 2-[4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate (1.21 g, 87.1%) as crystals.
Melting point 172-172.5°C.
Elemental analysis for $C_{29}H_{39}N_3O_6S$
Calculated: C, 62.45; H, 7.05; N, 7.53.
Found: C, 62.50; H, 7.04; N, 7.53.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.07 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.45 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.47 (9H, s), 1.62-1.78 (2H, m), 1.85-1.99 (2H, m), 2.12-2.26 (1H, m), 3.93 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.01 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.47 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.54 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.77 (1H, bs), 8.16 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.25 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=8.4 Hz).
(4) Ethyl 2-[4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate (0.17 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml), and the

mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give ethyl 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate hydrochloride (0.13 g, 92.9%) as crystals.

Melting point 224-226°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{32}N_3O_4ClS$ H_2O

Calculated: C, 56.29; H, 6.69; N, 8.21.

Found: C, 56.00; H, 6.43; N, 7.99.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.57-1.76 (2H, m), 1.83-2.16 (3H, m), 3.98-4.06 (4H, m), 4.22 (2H, d, J=4.6 Hz), 4.37 (2H, q, J=7.2 Hz), 8.20 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 8.31 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.42 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.66 (3H, bs), 8.73 (1H, s).

Example 191

2-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid hydrochloride

(1) To a solution of ethyl 2-[4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate (1.12 g, 2 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml)- ethanol (5 ml) was added 1N sodium hydroxide (4 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 2-[4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.97 g, 92.4%) as crystals.

1660
1653

Melting point 195-196°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{33}N_3O_6S$
Calculated: C, 61.23; H, 6.66; N, 7.93.
Found: C, 61.10; H, 6.71; N, 7.65.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.08 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.48 (9H, s), 1.57-1.76 (2H, m), 1.85-1.99 (2H, m), 2.13-2.26 (1H, m), 3.93 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.02 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.56 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.92 (1H, bs), 8.11 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.24 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.36 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=8.4 Hz).
(2) 2-[4-Butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.16 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was crystallized from ethyl acetate to give 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid hydrochloride (0.13 g, 92.9%) as crystals.
Melting point 244-246°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{28}N_3O_4ClS$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 55.63; H, 6.15; N, 8.85.
Found: C, 55.45; H, 6.49; N, 8.51.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.60-1.72 (2H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 3.99-4.02 (4H, m), 4.22 (2H, s), 8.21 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.42 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.63 (3H, bs), 8.66 (1H, s).

Example 192

2-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxamide hydrochloride

(1) A solution of 2-[4-butoxy-3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-1,2-

1654

dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.79 g, 1.5 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.58 g, 3 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.46 g, 3 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran-diisopropyl ether to give tert-butyl [6-[4-(aminocarbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.74 g, 93.7%) as crystals.

Melting point 195-196°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{36}N_4O_4S$ $0.5H_2O$

Calculated: C, 60.31; H, 6.94; N, 10.42.

Found: C, 60.62; H, 7.08; N, 10.19.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.07 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.48 (9H, s), 1.57-1.98 (4H, m), 2.11-2.28 (1H, m), 3.92 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.02 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.55 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.91 (1H, bs), 5.89 (1H, bs), 7.29 (1H, bs), 8.04-8.09 (1H, m), 8.24-8.25 (1H, m), 8.46-8.51 (2H, m).

(2) Tert-butyl [6-[4-(aminocarbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]-methylcarbamate (0.32 g, 0.6 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was crystallized from ethyl acetate to give 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxamide hydrochloride (0.26 g, 92.6%) as crystals.

Melting point 274-276°C.

1655

Elemental analysis for $C_{22}H_{29}N_4O_3ClS$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 55.74; H, 6.38; N, 11.82.
Found: C, 56.13; H, 6.33; N, 11.86.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.56-1.75 (2H, m), 1.84-2.18 (3H, m), 3.99-4.05 (4H, m), 4.22 (2H, d, J=4.4 Hz), 8.28 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.30 (1H, dd, J=1.6, 9.2 Hz), 8.41 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.46 (1H, s), 8.71 (3H, bs).

Example 193

2-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carbonitrile hydrochloride

(1) A solution of tert-butyl[6-[4-(aminocarbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.32 g, 0.6 mmol) and cyanuric chloride (0.33 g, 1.8 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mmol) was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [4-butoxy-6-(4-cyano-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.28 g, 93.3%) as crystals.
Melting point 160-161°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{34}N_4O_4S$
Calculated: C, 63.51; H, 6.71; N, 10.97.
Found: C, 63.47; H, 6.69; N, 10.99.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.08 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.48 (9H, s), 1.60-1.72 (2H, m), 1.87-1.97 (2H, m), 2.12-2.24 (1H, m), 3.92 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.01 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.55 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.86 (1H, bs), 8.01 (1H, dd, J=1.8, 8.2 Hz), 8.08 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=8.2 Hz).
(2) Tert-butyl [4-butoxy-6-(4-cyano-1,3-thiazol-2-yl)-2-

isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.20 g, 0.4 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate to give 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carbonitrile hydrochloride (0.17 g, 94.4%) as crystals.

Melting point 167-169°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{27}N_4O_2ClS$ H_2O

Calculated: C, 56.82; H, 6.29; N, 12.05.

Found: C, 56.92; H, 6.29; N, 11.95.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.56-1.74 (2H, m), 1.82-2.18 (3H, m), 3.98-4.05 (4H, m), 4.22 (2H, s), 8.20 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.30 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.70 (3H, bs), 9.06 (1H, s).

Example 194

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone

(1) To a suspension of 3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide (4.05 g, 9 mmol) in toluene (50 ml) was added Lawesson's reagent (2.19 g, 5.4 mmol), and the mixture was refluxed under heating for 1 h. The reaction mixture was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-(aminothiocarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (3.64 g, 86.9%) as crystals.

Melting point 228-229°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{31}N_3O_3S$

Calculated: C, 67.07; H, 6.71; N, 9.02.

Found: C, 66.88; H, 6.66; N, 8.85.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 2.12-2.29 (1H, m), 4.07 (2H, d, J=6.9 Hz), 4.20 (2H, d, J=5.1 Hz), 4.79 (1H, bs), 7.23-7.27 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.37 (1H, bs), 7.46-7.56 (3H, m), 7.74 (1H, bs), 7.76 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.6 Hz).

(2) Tert-butyl [6-(aminothiocarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (3.26 g, 7 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (20 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was suspended in tetrahydrofuran (20 ml). To the obtained mixture were added triethylamine (2.0 ml, 14 mmol) and 9-fluorenylmethyl chloroformate (2.72 g, 10.5 mmol) and the mixture was stirred with heating at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 9H-fluoren-9-ylmethyl [6-(aminocarbothioyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (3.21 g, 78.1%) as an amorphous.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.07-2.24 (1H, m), 4.08 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.19 (1H, t, J=6.8 Hz), 4.25 (2H, d, J=2.6 Hz), 4.41 (2H, d, J=6.8 Hz), 5.35 (1H, bs), 7.21-7.60 (13H, m), 7.72-7.76 (3H, m), 8.26 (1H, d, J=8.6 Hz).

(3) A suspension of 9H-fluoren-9-ylmethyl [6-(aminocarbothioyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.47 g, 0.8 mmol) and bromoacetone (0.22 g, 1.6 mmol) in ethanol (10 ml) was refluxed under heating for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl

1658

acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 9H-fluoren-9-ylmethyl [2-isobutyl-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.41 g, 82.0%) as an amorphous.

Elemental analysis for $C_{39}H_{33}N_3O_3S$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 74.32; H, 5.68; N, 6.67.

Found: C, 74.36; H, 5.44; N, 6.62.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.12-2.29 (1H, m), 2.44 (3H, d, J=0.8 Hz), 4.06 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.19 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.27 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.44 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.86 (1H, bs), 6.86 (1H, q, J=0.8 Hz), 7.26-7.44 (7H, m), 7.52-7.57 (5H, m), 7.75 (2H, d, J=7.0 Hz), 8.02 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.50 (1H, d, J=8.4 Hz).

(4) To a solution of 9H-fluoren-9-ylmethyl [2-isobutyl-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.38 g, 0.6 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was added pyrrolidine (0.5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (0.13 g, 54.2%) as crystals.

Melting point 162-163°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{24}N_3OS$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 70.64; H, 6.30; N, 10.30.

Found: C, 70.96; H, 6.38; N, 10.16.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.35 (2H, bs), 2.13-2.35 (1H, m), 2.45 (3H, d, J=1.2 Hz), 3.69 (2H, s), 4.23 (2H, d, J=7.2 Hz), 6.85 (1H, q, J=1.2 Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.48-7.59 (3H, m), 8.03 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 8.52 (1H, d, J=8.4 Hz).

1659

Example 195

Ethyl 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate hydrochloride

(1) A solution of 9H-fluoren-9-ylmethyl [6-(aminocarbothioyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (Example 194(2)) (2.35 g, 4 mmol) and ethyl bromopyruvate (1.56 g, 8 mmol) in ethanol (20 ml) was refluxed under heating for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 2-[3-[[[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbony]amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate (1.92 g, 70.3%) as crystals.

Melting point 151-152°C.

Elemental analysis for $C_{41}H_{37}N_3O_3S$

Calculated: C, 72.01; H, 5.45; N, 6.14.

Found: C, 71.79; H, 5.59; N, 6.02.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.41 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 4.07 (2H, d, J=5.7 Hz), 4.19 (1H, t, J=6.6 Hz), 4.28 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.38-4.45 (4H, m), 4.86 (1H, bs), 7.28-7.45 (7H, m), 7.75 (2H, d, J=7.1 Hz), 8.11 (1H, s), 8.13 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.53 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) To a solution of ethyl 2-[3-[[[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbony]amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate (1.84 g, 2.7 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 ml) was added pyrrolidine (1 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over

1660

anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml) and di-t-butyl dicarbonate (0.9 ml, 4 mmol) was added thereto. The obtained mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 2-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate (1.41 g, 93.4%) as crystals.
Melting point 170.5-171°C.
Elemental analysis for $C_{29}H_{33}N_3O_6S$
Calculated: C, 62.45; H, 7.05; N, 7.53.
Found: C, 62.50; H, 7.04; N, 7.53.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.41 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.44 (9H, s), 2.11-2.38 (1H, m), 4.19 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.23 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.42(2H, q, J=7.0 Hz), 4.60 (1H, bs), 7.28-7.33 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.51-7.61 (3H, m), 8.11 (1H, s), 8.13 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.52 (1H, d, J=8.4 Hz).

(3) Ethyl 2-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate (0.17 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol - diisopropyl ether to give ethyl 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate hydrochloride (0.13 g, 92.9%) as crystals.
Melting point 265-267°C.

Elemental analysis for $C_{26}H_{28}N_3O_3ClS$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 61.59; H, 5.76; N, 8.29.
Found: C, 61.75; H, 5.77; N, 8.40.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.94 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.91 (2H, s), 4.11 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.30 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.46-7.50 (3H, m), 7.60-7.72 (3H, m), 8.15 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 8.48 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.59 (1H, s), 8.40 (3H, bs).

Example 196

2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid hydrochloride

(1) To a solution of ethyl 2-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate (1.12 g, 2 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml)-ethanol (10 ml) was added 1N sodium hydroxide (4 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 2-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (1.02 g, 96.2%) as crystals.
Melting point 213-214°C.
Elemental analysis for $C_{29}H_{31}N_3O_5S$
Calculated: C, 65.27; H, 5.86; N, 7.87.
Found: C, 65.01; H, 5.65; N, 7.65.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.45 (9H, s), 2.18-2.34 (1H, m), 4.10 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.23 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.88 (1H, bs), 6.40 (1H, bs), 7.33-7.41 (3H, m), 7.47-7.58 (3H, m), 8.03 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.21 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) 2-[3-[[(Tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.16 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was crystallized from ethyl acetate to give 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid hydrochloride (0.13 g, 92.9%) as crystals.
Melting point 281-283°C.
Elemental analysis for $C_{24}H_{24}N_3O_3ClS$ H_2O
Calculated: C, 59.07; H, 5.37; N, 8.61.
Found: C, 59.32; H, 5.42; N, 8.57.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.94 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.01-2.21 (1H, m), 3.90 (2H, s), 4.10 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.45-7.51 (3H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 8.41 (1H, dd, J=1.7, 8.4 Hz), 8.48 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.53 (1H, s), 8.57 (3H, bs).

Example 197

2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxamide hydrochloride

(1) A solution of 2-[3-[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.80 g, 1.5 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.58 g, 3 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.46 g, 3 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give tert-

butyl[6-[4-(aminocarbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.75 g, 93.8%) as crystals.

Melting point 248-249°C.

Elemental analysis for $C_{29}H_{32}N_4O_4S$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 64.84; H, 6.10; N, 10.43.

Found: C, 64.98; H, 6.21; N, 10.23.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.44 (9H, s), 2.19-2.34 (1H, m), 4.10 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.24 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.65 (1H, bs), 5.84 (1H, bs), 7.29-7.34 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.51-7.61 (3H, m), 8.00 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.11 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) Tert-butyl [6-[4-(aminocarbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]-methylcarbamate (0.32 g, 0.6 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was crystallized from ethyl acetate to give 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carboxamide hydrochloride (0.27 g, 96.4%) as crystals.

Melting point 235-237°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.94 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.05-2.21 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.10 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.39 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.45-7.50 (2H, m), 7.60-7.66 (3H, m), 7.70 (1H, bs), 7.79 (1H, bs), 8.28 (1H, d, J=1.6, 8.4 Hz), 8.30 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.58 (3H, bs).

Example 198

2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carbonitrile hydrochloride

(1) A solution of tert-butyl [6-[4-(aminocarbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.32 g, 0.6 mmol) and

cyanuric chloride (0.33 g, 1.8 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mmol) was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-(4-cyano-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.28 g, 90.3%) as crystals.

Melting point 209-211°C.

Elemental analysis for $C_{29}H_{30}N_4O_3S$

Calculated: C, 67.68; H, 5.88; N, 10.89.

Found: C, 67.72; H, 5.92; N, 10.62.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.44 (9H, s), 2.19-2.38 (1H, m), 4.10 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.24 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.58 (1H, bs), 7.28-7.32 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.52-7.63 (3H, m), 7.95 (1H, s), 7.96 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 8.54 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) Tert-butyl [6-(4-cyano-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.21 g, 0.4 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was crystallized from ethyl acetate to give 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazole-4-carbonitrile hydrochloride (0.17 g, 94.4%) as crystals.

Melting point 274-276°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{23}N_4OClS$ $0.5H_2O$

Calculated: C, 62.67; H, 5.26; N, 12.18.

Found: C, 62.57; H, 5.06; N, 12.08.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.94 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.01-2.21 (1H, m), 3.89 (2H, m), 4.11 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.45-7.51 (3H,

m), 7.61-7.64 (3H, m), 8.14 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.48 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.62 (3H, bs), 8.95 (1H, s).

Example 199

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1H-pyrrol-1-yl)-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride

(1) A solution of tert-butyl (6-amino-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.41 g, 1 mmol) and 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (0.19 ml, 1.5 mmol) in acetic acid (10 ml) was stirred at 80°C for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(1H-pyrrol-1-yl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.31 g, 67.4%) as crystals.

Melting point 164-166°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{37}N_3O_4$

Calculated: C, 69.35; H, 7.98; N, 8.99.

Found: C, 69.29; H, 8.28; N, 8.87.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.47 (9H, s), 1.51-1.69 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 2.04-2.25 (1H, m), 3.89 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.99 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.53 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.80 (1H, bs), 6.41-6.43 (2H, m), 7.21-7.23 (2H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.43-8.48 (1H, m).

(2) Tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(1H-pyrrol-1-yl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.23 g, 0.5 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the obtained crystals were recrystallized from methanol - diethyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-

isobutyl-6-(1H-pyrrol-1-yl)-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride (0.19 g, 95.0%) as crystals.
Melting point 156-157°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{30}N_3O_2Cl$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 63.99; H, 7.57; N, 10.18.
Found: C, 64.23; H, 7.86; N, 10.25.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.55-1.66 (2H, m), 1.81-2.13 (3H, m), 3.96-4.03 (4H, m), 4.19 (2H, bs), 6.39 (2H, t, J=2.2 Hz), 7.55 (2H, t, J=2.2 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.72 (3H, bs).

Example 200

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1H-tetrazol-1-yl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) To a solution of tert-butyl (6-amino-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.41 g, 1 mmol) in acetic acid (5 ml) was added trimethyl orthoformate (0.33 ml, 3 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. To the obtained mixture was added sodium azide (0.10 g, 1.5 mmol) and the mixture was stirred at 80°C for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(1H-tetrazol-1-yl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]-methylcarbamate (0.31 g, 66.0%) as crystals.
Melting point 199-200°C.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.48 (9H, s), 1.54-1.69 (2H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 2.12-2.26 (1H, m), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.03 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.56 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.80 (1H, bs), 7.78 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 8.09 (1H, d, J=2.2 Hz),

8.62 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.15 (1H, s).

(2) Tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(1H-tetrazol-1-yl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.24 g, 0.5 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the obtained crystals was crystallized from methanol - diethyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1H-tetrazol-1-yl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.19 g, 95.0%) as crystals.

Melting point 177-179°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{27}N_6O_2Cl$ $0.5H_2O$

Calculated: C, 54.87; H, 6.79; N, 20.21.

Found: C, 55.08; H, 7.19; N, 20.00.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.43-1.67 (2H, m), 1.82-2.10 (3H, m), 3.98-4.04 (4H, m), 4.23 (2H, bs), 8.17 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.23 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.52 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.73 (3H, bs), 10.38 (1H, s).

Example 201

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) To a solution of tert-butyl (6-amino-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.41 g, 1 mmol) in methanol (10 ml) was added N'-(2,2-dichloroethylidene)-4-methylbenzenesulfonohydrazide (0.28 g, 1 mmol) and the mixture was stirred at 0°C for 1 h and at room temperature for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-

1-oxo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.21 g, 45.7%) as crystals.

Melting point 190-191°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{35}N_5O_4$

Calculated: C, 63.97; H, 7.51; N, 14.91.

Found: C, 64.95; H, 7.69; N, 14.63.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.48 (9H, s), 1.54-1.69 (2H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 2.04-2.24 (1H, m), 3.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.02 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.55 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.82 (1H, bs), 7.81 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=1.3 Hz), 8.12 (1H, d, J=1.3 Hz), 8.13 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.56 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.14 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (81 mg, 62.3%) as an amorphous.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.49-1.68 (2H, m), 1.82-2.12 (3H, m), 3.89-4.03 (4H, m), 4.22 (2H, d, J=4.4 Hz), 8.09 (1H, d, J=1.3 Hz), 8.18 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.24 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.48 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.75 (3H, bs), 9.11 (1H, d, J=1.3 Hz).

Example 202

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A solution of tert-butyl (4-butoxy-6-cyano-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-

isoquinolinyl)methylcarbamate (0.85 g, 2 mmol), sodium carbonate (0.85 g, 8 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (0.42 g, 6 mmol) in ethanol (20 ml) was refluxed with stirring for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-[amino(hydroxyimino)methyl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.81 g, 88.0%) as crystals.

Melting point 209-210°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{36}N_4O_5$

Calculated: C, 62.59; H, 7.88; N, 12.16.

Found: C, 62.49; H, 7.93; N, 11.98.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.49-1.66 (11H, m), 1.78-1.91 (2H, m), 2.09-2.24 (1H, m), 3.68-3.84 (2H, m), 3.98 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.51 (2H, d, J=4.8 Hz), 5.02 (2H, s), 5.16 (1H, bs), 5.37 (1H, bs), 7.62 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.82 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.3 Hz).

(2) To a solution of tert-butyl [6-[amino(hydroxyimino)methyl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.78 g, 1.7 mmol) in ethyl acetate (10 ml)- tetrahydrofuran (10 ml) was added 1,1'-carbonyldiimidazole (0.83 g, 5.1 mmol) and the mixture was stirred at 80°C for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.54 g, 65.9%) as

crystals.
Melting point 223-224°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{34}N_4O_6$ $0.25H_2O$
Calculated: C, 61.15; H, 7.08; N, 11.41.
Found: C, 61.00; H, 7.11; N, 11.13.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.86 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.42 (9H, s), 1.43-1.61 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 2.04-2.15 (1H, m), 3.86-3.92 (4H, m), 4.39 (2H, d, J=4.4 Hz), 7.36 (1H, bs), 7.94 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 8.15 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.4 Hz).
(3) Tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.44 g, 0.9 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (10 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the obtained crystals were recrystallized from methanol - diethyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride(0.36 g, 94.7%) as crystals.
Melting point 256-258°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{27}N_4O_4Cl$ $0.25H_2O$
Calculated: C, 56.20; H, 6.49; N, 13.11.
Found: C, 56.23; H, 6.65; N, 12.98.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46-1.64 (2H, m), 1.83-2.16 (3H, m), 3.95-4.02 (4H, m), 4.21 (2H, s), 8.03 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.21 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.43 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.68 (3H, bs).

Example 203

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
(1) A solution of tert-butyl [6-[amino(hydroxyimino)methyl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.46 g, 1

mmol), acetic anhydride (0.14 ml, 1.5 mmol) and a catalytic amount of acetic acid in tetrahydrofuran (10 ml) was refluxed under heating for 10 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.22 g, 45.8%) as crystals.

Melting point 151.5-152°C.

Elemental analysis for $C_{28}H_{36}N_4O_5$

Calculated: C, 64.44; H, 7.49; N, 11.56.

Found: C, 64.12; H, 7.74; N, 11.54.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.56-1.68 (2H, m), 1.86-1.95 (2H, m), 2.15-2.24 (1H, m), 2.70 (3H, s), 3.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.02 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.54 (2H, d, J=5.7 Hz), 4.78 (1H, bs), 8.15 (1H, dd, J=1.8, 8.7 Hz), 8.42 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.51 (1H, d, J=8.7 Hz).

(2) Tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]-methylcarbamate (0.15 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the obtained crystals were recrystallized from methanol - diethyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.11 g, 91.7%) as crystals.

Melting point 230-232°C.

Elemental analysis for $C_{21}H_{29}N_4O_3Cl$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 59.29; H, 6.99; N, 13.17.

Found: C, 59.50; H, 7.02; N, 12.95.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.52-1.67 (2H, m), 1.70-1.99 (2H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.73 (3H, s), 3.95-4.02 (4H, m), 4.22 (2H, s), 8.18 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.39 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.67 (3H, bs).

Example 204

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1H-tetrazol-5-yl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A solution of tert-butyl (4-butoxy-6-cyano-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.85 g, 2 mmol), triethylamine hydrochloride (0.34 g, 2.5 mmol) and sodium azide (0.16 g, 2.5 mmol) in toluene (20 ml) was stirred at 90°C for 24 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(1H-tetrazol-5-yl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.50 g, 53.2%) as crystals.

Melting point 152-153°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{34}N_6O_4$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 60.68; H, 7.32; N, 17.69.

Found: C, 60.98; H, 7.20; N, 17.29.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95-1.02 (9H, m), 1.48-1.61 (11H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 2.14-2.27 (1H, m), 3.91 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.08 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.57 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.79 (1H, bs), 5.39 (1H, bs), 8.12 (1H, dd, J=1.5, 8.5 Hz), 8.40 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.46 (1H, d, J=1.5 Hz).

(2) Tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(1H-tetrazol-5-yl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.47 g, 1 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room

1680
1673

temperature for 1 h. The reaction was concentrated under reduced pressure and the obtained crystals crystallized from methanol - diethyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(1H-tetrazol-5-yl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.38 g, 92.7%) as crystals.

Melting point 252-254°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{27}N_6O_2Cl$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 55.47; H, 6.74; N, 20.43.

Found: C, 55.63; H, 6.67; N, 20.21.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.50-1.69 (2H, m), 1.85-2.10 (3H, m), 3.98-4.02 (4H, m), 4.22 (2H, s), 8.30 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 8.48 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.51 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.63 (3H, bs).

Example 205

2-(Aminomethyl)-4-isobutyl-5-phenyl[1,7]naphthyridin-8(7H)-one dihydrochloride

(1) To a suspension of 3-benzoylpyridin-2-carboxylic acid (2.27 g, 10 mmol) in toluene (20 ml) was added thionyl chloride (0.88 ml, 12 mmol) and the mixture was stirred at 100°C for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml). The obtained solution was added dropwise to (isobutylamino)-acetonitrile (1.68 g, 15 mmol) in N,N-dimethylacetamide (20 ml) and the mixture was stirred at 70°C for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. To a solution of the residue and acetic anhydride (1.1 ml, 12 mmol) in acetonitrile (30 ml) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (6.0 ml, 40 mmol) at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 15 h. Water was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at room

temperature for 30 min. The precipitated crystals were collected by filtration. The obtained crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give 7-isobutyl-8-oxo-5-phenyl-7,8-dihydro[1,7]naphthyridine-6-carbonitrile (2.65 g, 87.5%) as crystals.

Melting point 221-222°C.

Elemental analysis for $C_{19}H_{17}N_3O$

Calculated: C, 75.23; H, 5.65; N, 13.85.

Found: C, 75.20; H, 5.72; N, 13.85.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.06 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.30-2.51 (1H, m), 4.24 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.37-7.46 (2H, m), 7.52-7.61 (4H, m), 7.72 (1H, dd, J=1.8, 8.3 Hz), 9.01 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz).

(2) A suspension of 7-isobutyl-8-oxo-5-phenyl-7,8-dihydro[1,7]naphthyridine-6-carbonitrile (2.43 g, 8 mmol), Raney-cobalt (2.4 ml) and 25% aqueous ammonia (3.2 ml) in tetrahydrofuran (100 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at 5 atm and 60°C for 3 h. Raney-cobalt was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (30 ml) and to the obtained solution was added di-t-butyl dicarbonate (2.3 ml, 10 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl (7-isobutyl-8-oxo-5-phenyl-7,8-dihydro[1,7]naphthyridin-6-yl)methylcarbamate (0.21 g, 6.4%) as crystals.

Melting point 176-177°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{29}N_3O_3$

Calculated: C, 70.74; H, 7.17; N, 10.31.

Found: C, 70.59; H, 7.18; N, 10.26.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 2.23-2.32 (1H, m), 4.14 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.22 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.93 (1H, bs), 7.26-7.33 (4H, m), 7.45-7.57 (3H, m), 8.76-8.77 (1H, m).

(3) Tert-butyl (7-isobutyl-8-oxo-5-phenyl-7,8-dihydro[1,7]naphthyridin-6-yl)methylcarbamate (0.16 g, 0.4 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the obtained crystals were recrystallized from methanol - ethyl acetate to give 2-(aminomethyl)-4-isobutyl-5-phenyl[1,7]naphthyridin-8(7H)-one dihydrochloride (0.12 g, 80.0%) as crystals.

Melting point 293°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.94 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.06-2.19 (1H, m), 3.91 (2H, d, J=3.9 Hz), 4.14 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.41-7.44 (3H, m), 7.50-7.62 (3H, m), 7.71-7.76 (1H, m), 8.79 (3H, bs), 8.88-8.90 (1H, m).

Example 206

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) To a mixture of tert-butyl (6-cyano-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.86 g, 2.0 mmol), hydroxylamine hydrochloride (0.21 g, 3.0 mmol) and ethanol (20 mL) was added potassium t-butoxide (0.34 g, 3.0 mmol) at room temperature and the mixture was stirred at 75-80°C for 3 h. The reaction mixture was poured into water (100 mL) and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL). The organic layer was washed with saturated brine (20 mL) and dried over anhydrous magnesium sulfate (6 g). The solvent was evaporated and the residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane-ethyl acetate=1:1 (v/v)) to give tert-butyl {6-[amino(hydroxyimino)methyl]-2-

isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl}methylcarbamate (0.57 g, 62%) as a colorless powder.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.05-2.20 (1H, m), 3.85-4.00 (4H, s), 5.84 (2H, bs), 7.29 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.31 (1H, br), 7.35-7.55 (5H, m), 7.55 (1H, dd, J= 1.8, 8.4 Hz), 9.83 (1H, s).
(2) Tert-butyl {6-[amino(hydroxyimino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl}methylcarbamate (0.25 g, 0.54 mmol) was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and N,N'-carbonyldiimidazole (0.26 g, 1.6 mmol) was added. The mixture was refluxed under heating for 3 h. To the reaction mixture were added 0.1 M aqueous citric acid solution (25 mL) and ethyl acetate (50 mL). The organic layer was washed with 0.1 M aqueous citric acid solution (25 mL), and then saturated brine (25 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate (12 g) and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from diisopropyl ether-ethyl acetate=2:1 (v/v) to give tert-butyl [2-isobutyl-1-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.24 g, 93%) as a colorless powder.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 4.10 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.22 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.64 (1H, br), 7.25-7.35 (3H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.82 (1H, dd, J=1.7, 8.4 Hz), 8.52 (1H, d, J=8.4 Hz).
(3) Tert-butyl [2-isobutyl-1-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.18 g, 0.37 mmol) was dissolved in ethanol (4 mL) and a solution (4 mL) of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate was added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was washed with diisopropyl ether (2 mL) and recrystallized from ethyl acetate-ethanol (20:1) to

give 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.12 g, 80%) as a colorless powder.
Elemental analysis for $C_{22}H_{22}N_4O_3$ HCl $0.5H_2O$,
Calculated:C, 60.62; H, 5.55; N, 12.85.
Found: C, 61.01; H, 5.49; N, 12.21.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.00-2.25 (1H, m), 3.88 (2H, s), 4.08 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.96 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.46 (3H, br), 8.50 (1H, d, J=8.4 Hz).
Melting point: 253°C (decomposition)

Example 207

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A mixture of tert-butyl {6-[amino(hydroxyimino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl}methylcarbamate (0.50 g, 1.1 mmol), acetic acid (5 mL) and acetic anhydride (0.12 mL, 1.3 mmol) was stirred at room temperature for 20 min. To the reaction mixture was added 10% palladium-activated carbon (0.05 g) under a nitrogen atmosphere and the mixture was stirred at room temperature and 1 atm under a hydrogen atmosphere for 12 h. The insoluble material was filtered off and the solvent was evaporated. Diisopropyl ether (2 mL) was added to the residue to give tert-butyl {6-[amino(imino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl}methylcarbamate diacetate (0.92 g, 85%) as a brown powder.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 1.80 (6H, s), 2.05-2.25 (1H, m), 3.90-4.05 (4H, m), 7.23 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.30-7.45 (3H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.76 (1H, dd, J=1.4, 8.2 Hz), 8.44 (1H, d, J=8.2 Hz), 10.59 (2H, br).
(2) Chlorocarbonylsulfenyl chloride (0.04 mL, 0.45 mmol) was added to a mixture of tert-butyl {6-

[amino(imino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl}methylcarbamate diacetate (0.25 g, 0.43 mmol), sodium carbonate (0.40 g, 3.8 mmol), water (5 mL) and tetrahydrofuran (5 mL) while stirring vigorously under ice-cooling. The reaction mixture was stirred for 3 h, warmed to room temperature and stirred for 1 h more. The reaction mixture was added to 1N hydrochloric acid (30 mL) and extracted twice with ethyl acetate (30 mL). The organic layers were combined and washed with 1N hydrochloric acid (10 mL) and then saturated brine (10 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate (12 g) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane-ethyl acetate=1:1 (v/v)) to give tert-butyl [2-isobutyl-1-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.084 g, 39%) as a yellow powder.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 4.03 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.19 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.73 (1H, br), 7.25-7.35 (3H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.97 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.53 (1H, d, J=8.4 Hz), 11.44 (1H, bs).

(3) Tert-butyl [2-isobutyl-1-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.050 g, 0.10 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (3 mL) and a solution (2 mL) of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate was added. The mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and diisopropyl ether-ethyl acetate (2:1) was added to the residue to give 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.041 g, 94%) as a pale-yellow powder.

Elemental analysis for $C_{22}H_{22}N_4O_2S$ HCl 0.75H_2O,

1679

Calculated:C, 57.89; H, 5.41; N, 12.27.
Found: C, 57.95; H, 5.41; N, 11.58.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.00-2.20 (1H, m), 3.93 (2H, s), 4.09 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.35-7.50 (2H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.86 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.32 (1H, dd, J=1.8, 8.2 Hz), 8.48 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.50 (3H, bs).
Melting point: 232-237°C

Example 208

6-Bromo-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-carbonitrile

To a mixture of 2-benzoyl-4-bromobenzoic acid (5.0 g), toluene (65 ml) and dimethylformamide (0.1 ml) was added dropwise thionyl chloride (1.42 ml) under a nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at 50°C for 1.5 h. The solvent was evaporated and toluene (10 ml) was added to the residue. The mixture was heated to around 90°C. Diisopropylethylamine (4.21 ml) was added to the obtained solution and the mixture was stirred for about 5 min. Isobutylaminoacetonitrile (2.75 g) was added and the mixture was stirred at around the same temperature for 3 h. The reaction mixture was cooled to 25°C and 1N hydrochloric acid (50 ml) was added and stirred. The organic layer was separated and washed with 10% brine (50 ml). The solvent was evaporated to give 2-benzoyl-4-bromo-(N-cyanomethyl)-N-(isobutyl)benzamide. Acetonitrile (15 ml) and ethanol (15 ml) were added to the residue, and acetic anhydride (1.85 ml) and 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecene (4.90 ml) were successively added dropwise to the mixture below 40°C. The reaction mixture was heated to 50°C and the mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was cooled to around 25°C and water (12.5 ml) was added dropwise. The mixture was stirred at the same temperature for 1 h. The precipitated crystals were collected by filtration and washed with 70% ethanol to

give the title compound (5.31 g, yield 85%).
^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ:1.04(6H, d, J=6.7Hz), 2.30-2.39(1H, m), 4.15(2H, d, J=7.5Hz), 7.39-7.44(3H, m), 7.55-7.60(3H, m), 7.76(1H, dd, J=1.9Hz, 8.6Hz), 8.39(1H, d, J=8.6Hz)

Example 209

3-(Aminomethyl)-6-bromo-2-isobutyl-4-phenylisoquinolin-1(2H)-one

A mixture of 6-bromo-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-carbonitrile (16.0 g), sponge cobalt (manufactured by Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.; trademark: ODHT-60) (4 ml), 25% ammonium hydroxide (2 ml) and tetrahydrofuran (80 ml) was stirred at 60°C at a 1 MPa hydrogen pressure for 4 h and the catalyst was filtered off. The solvent was evaporated and acetonitrile (48 ml) was added to the residue. The mixture was heated to about 70°C. The obtained solution was cooled to 25°C to give crystals, and water (80 ml) was added dropwise. The obtained mixture was cooled to around 5°C and the mixture was stirred for 1 h. The precipitated crystals were collected by filtration to give the title compound (14.8 g; yield 91.4%).
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:1.00(6H, d, J=6.7Hz), 1.10(2H, br), 2.25(1H, m), 3.65(2H, s), 4.20(2H, d, J=7.4Hz), 7.07(1H, d, J=1.9Hz), 7.08-7.28(2H, m), 7.45-7.54(4H, m), 8.32(1H, d, J=8.6Hz)

Example 210

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-6-carbonitrile

A mixture of 3-(aminomethyl)-6-bromo-2-isobutyl-4-phenylisoquinolin-1(2H)-one (15.0 g), zinc cyanide (2.74 g), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (1.35 g), N-methylpyrrolidone (75 ml) and water (0.75 ml) was stirred under a nitrogen atmosphere at an inner temperature of 54-56°C. To the reaction mixture was added dropwise saturated aqueous ammonium chloride-25%

ammonium hydroxide-water (4:1:4, 37.5 ml) over 30 min at the same temperature, and the mixture was stirred for 1 h and below 5°C for 1 h. The obtained crystals were collected by filtration and suspended in acetonitrile (105 ml). The suspension was dissolved at 80°C. To the obtained solution was added activated carbon (0.75 g) and the mixture was stirred for 10 min. The activated carbon was filtered off and washed with acetonitrile (15 ml). The filtrate was combined and cooled to 25°C to give crystals. Water (120 ml) was added dropwise and the obtained mixture was cooled to 5°C and stirred for 1 h. The obtained crystals were collected by filtration to give the title compound (9.6 g, yield 74.5%).
^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ:1.01(6H, d, J=6.8Hz), 1.13(2H, br), 2.22-2.31(1H, m), 3.69(2H, s), 4.23(2H, d, J=7.5Hz), 5.55-5.95(2H, br), 7.24-7.28(3H, m), 7.50-7.56(3H, m), 7.61(1H, dd, J=1.5Hz, 8.3Hz), 8.55(1H, d, J=8.3Hz)

Example 211

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-6-carboxamide 1/2 dimethyl sulfoxide solvate

A mixture of 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-6-carbonitrile (20.0 g), 2N aqueous sodium hydroxide solution (6 ml), dimethyl sulfoxide (100 ml) and water (40 ml) was stirred at an inner temperature of 85°C for 30 min. The reaction mixture was cooled to 40°C, cooled to not higher than 5°C and stirred for 1 h. The precipitated crystals were collected by filtration and washed twice with water (40 ml) to give the title compound (21.7 g) as pale yellow crystals.
^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ:1.01(6H, d, J=6.7Hz), 2.20-2.32(1H, m), 2.62(6H, s; DMSO), 3.68(2H, s), 4.24(2H, d, J=7.4Hz), 5.55-5.95(2H, br), 7.25-7.30(2H, m), 7.39(1H, d, J=1.6Hz), 7.45-7.55(3H, m), 7.79(1H, dd, J=1.5Hz, 8.3Hz), 8.54(1H, d, J=8.3Hz)

1682

Example 212

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-6-carboxamide

A mixture of 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-6-carboxamide (10 g), methanol (40 ml) and 1N hydrochloric acid (20 ml) was heated to 60°C. 1N Hydrochloric acid (ca. 7 ml) was added to the reaction mixture at around the same temperature to adjust pH to 2.0, and activated carbon (0.5 g) was added. The mixture was stirred for about 10 min and activated carbon was filtered off. The obtained solution was washed with methanol-water (2:1) (10 ml) and heated again to around 60°C with stirring. 5% Ammonium hydroxide was added to the reaction mixture while keeping the same temperature to adjust pH to 7.3, and water (10 ml) was added dropwise. The obtained mixture was cooled to 25°C, ice-cooled and stirred at around 5°C for 1 h. The precipitated crystals (8.48 g) were collected by filtration, suspended in ethyl acetate (85 ml) and stirred at around 75°C for 2 h. The obtained mixture was allowed to cool for 1 h, ice-cooled and stirred at around 5°C for 1 h. The precipitated crystals were collected by filtration and washed with previously-cooled ethyl acetate (17 ml) to give the title compound as crystals (8.02 g).

Powder X-ray crystal diffraction data

Diffraction angle: 2θ(°)	spacing: d value (angstrom)
8.96	9.86
13.7	6.46
15.9	5.56
16.6	5.34
22.8	3.89
24.4	3.65
24.7	3.60
25.3	3.52

1683

25.7 3.46

Example 213

7-(Aminomethyl)-6-isobutyl-8-phenyl[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-one

This compound was synthesized according to the method similar to that in Example 106.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J =6.6 Hz), 1.32 (2H, br), 2.26 (1H, m), 3.64 (2H, s), 4.19 (2H, d, J=7.6Hz), 6.00 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.23-7.28 (2H, m), 7.40-7.54 (3H, m), 7.83 (1H, s).

Example 214

Ethyl 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylate hydrochloride

(1) A solution of 9H-fluoren-9-ylmethyl [6-(aminocarbothioyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (1.76 g, 3 mmol) and ethyl 2-choloroacetate (0.99 g, 6 mmol) in ethanol (20 ml) was refluxed under heating for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 2-[3-({[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]amino}methyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylate (1.46 g, 69.9%) as crystals.

Melting point 157-158°C.

Elemental analysis for $C_{42}H_{39}N_3O_3S$

Calculated: C, 72.29; H, 5.63; N, 6.02.

Found: C, 72.12; H, 5.69; N, 5.79.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.12-2.29 (1H, m), 2.69 (3H, s), 4.08 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.21 (1H, t, J=6.9 Hz), 4.26 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.33 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.44 (2H, d, J=6.9 Hz),

1684

5.23 (1H, bs), 7.26-7.45 (7H, m), 7.51-7.60 (5H, m), 7.75 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.97 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.46 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) To a solution of ethyl 2-[3-({[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]amino}methyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylate (1.40 g, 2 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 ml) was added pyridine (1 ml). The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml), and di-t-butyl dicarbonate (0.69 ml, 3 mmol) was added thereto. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 2-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylate (0.88 g, 76.5%) as crystals.

Melting point 201-202°C.

Elemental analysis for $C_{30}H_{37}N_3O_5S$

Calculated: C, 66.76; H, 6.48; N, 7.30.

Found: C, 66.85; H, 6.56; N, 7.27.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.44 (9H, s), 2.18-2.32 (1H, m), 2.71 (3H, s), 4.19 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.22 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.33 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.69 (1H, bs), 7.28-7.34 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.51-7.62 (3H, m), 8.00 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 8.49 (1H, d, J=8.4 Hz).

(3) Ethyl 2-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-4-

1685

methyl-1,3-thiazole-5-carboxylate (0.14 g, 0.5 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol - diisopropyl ether to give ethyl 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylate hydrochloride (0.11 g, 91.7%) as crystals.

Melting point 286-287°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{30}N_3O_3ClS$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 62.78; H, 5.95; N, 8.13.

Found: C, 62.94; H, 6.35; N, 8.11.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.94 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.02-2.21 (1H, m), 2.63 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.10 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.61-7.65 (3H, m), 8.14 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 8.46 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.59 (3H, bs).

Example 215

2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid hydrochloride

(1) To a solution of ethyl 2-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylate (0.69 g, 1.2 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) and ethanol (10 ml) was added 1N sodium hydroxide solution (3 ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from ethyl acetate - n-hexane to give 2-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-

1686

phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid (0.61 g, 93.8%) as crystals.
Melting point 184-186°C.
Elemental analysis for $C_{30}H_{33}N_3O_3S$
Calculated: C, 65.79; H, 6.07; N, 7.67.
Found: C, 65.60; H, 6.23; N, 7.46.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.50 (9H, s), 2.14-2.28 (1H, m), 2.67 (3H, s), 4.08 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.17 (2H, s), 5.84 (1H, bs), 7.38-7.44 (2H, m), 7.51-7.71 (5H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz).
(2) 2-(3-{[(Tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid (0.17 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate to give 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid hydrochloride (0.12 g, 92.3%) as crystals.
Melting point 239-241°C.
Elemental analysis for $C_{29}H_{26}N_3O_3ClS$ H_2O
Calculated: C, 59.82; H, 5.62; N, 8.37.
Found: C, 59.64; H, 5.46; N, 8.08.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.94 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.02-2.21 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.10 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.44-7.49 (3H, m), 7.61-7.66 (3H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 8.45 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.64 (3H, bs).

Example 216

2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxamide hydrochloride
(1) A solution of 2-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazole-5-

1687

carboxylic acid (0.44 g, 0.8 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.31 g, 1.6 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.24 g, 1.6 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl {6-[5-(aminocarbonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.38 g, 86.4%) as crystals.

Melting point 227-228°C.

Elemental analysis for $C_{30}H_{34}N_4O_4S$

Calculated: C, 65.91; H, 6.27; N, 10.25.

Found: C, 65.70; H, 6.19; N, 10.35.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.45 (9H, s), 2.12-2.31 (1H, m), 2.66 (3H, s), 4.08 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.20 (2H, d, J=5.2 Hz), 5.00 (1H, bs), 5.84 (2H, bs), 7.31-7.37 (3H, m), 7.52-7.61 (3H, m), 7.92 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 8.41 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) Tert-butyl {6-[5-(aminocarbonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.14 g, 0.25 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1h. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the resulting crystals were recrystallized from methanol - ethyl acetate to give 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxamide hydrochloride (0.11 g, 91.7%) as crystals.

Melting point 222-224°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.94 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.02-2.21 (1H,

1688

m), 2.56 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.10 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.42-7.49 (3H, m), 7.61-7.78 (5H, m), 8.09 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.46 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.54 (3H, bs).

Example 217

2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carbonitrile hydrochloride

(1) A solution fo tert-butyl {6-[5-(aminocarbonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.16 g, 0.3 mmol) and cyanuric chloride (0.17 g, 0.9 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mmol) was stirred at 0°C for 1h. The resulting reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-(5-cyano-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.15 g, 93.8%) as crystals.

Melting point 209-211°C.

Elemental analysis for $C_{30}H_{33}N_4O_3S$

Calculated: C, 68.16; H, 6.10; N, 10.60.

Found: C, 68.17; H, 5.99; N, 10.70.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.04 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 2.14-2.36 (1H, m), 2.61 (3H, s), 4.10 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.23 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.63 (1H, bs), 7.27-7.32 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.53-7.60 (3H, m), 7.97 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 8.52 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) Tert-butyl [6-(5-cyano-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.21 g, 0.4 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was

1689

concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate to give 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carbonitrile hydrochloride (0.11 g, 91.7%) as crystals.
Melting point 284-285°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{25}N_4OClS$ $0.25H_2O$
Calculated: C, 63.95; H, 5.47; N, 11.93.
Found: C, 64.00; H, 5.45; N, 11.73.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.94 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.06-2.21 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.11 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.60-7.63 (3H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 8.48 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.63 (3H, bs).

Example 218

Ethyl 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylate hydrochloride

(1) A solution of 9H-fluoren-9-ylmethyl [6-(aminocarbothioyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (2.33 g, 4 mmol) and ethyl 2-chloroacetate (1.32 g, 8 mmol) in ethanol (20 ml) was refluxed under heating for 10 h. The resulting reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 2-[4-butoxy-3-({[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]amino}methyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylate (1.81 g, 65.3%) as crystals.
Melting point 203-204°C.
Elemental analysis for $C_{40}H_{43}N_3O_6S$
Calculated: C, 69.24; H, 6.25; N, 6.06.
Found: C, 69.08; H, 6.11; N, 5.99.

1690

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.07 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.42 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.58-1.75 (2H, m), 1.84-1.97 (2H, m), 2.04-2.23 (1H, m), 2.81 (3H, s), 3.92 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.00 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.23 (1H, t, J=6.8 Hz), 4.39 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.49 (2H, d, J=6.8 Hz), 4.59 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.29 (1H, bs), 7.28-7.43 (4H, m), 7.60 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.75 (2H, d, J=7.0 Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.24 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) To a solution of ethyl 2-[4-butoxy-3-({[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]amino}methyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylate (1.73 g, 2.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 ml) and tetrahydrofuran (10 ml) was added pyrrolidine (2 ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml), and di-t-butyl dicarbonate (0.9 ml, 3.8 mmol) was added thereto. The resulting mixture was stirred at room temperatur for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give ethyl 2-(4-butoxy-3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylate (1.15 g, 80.4%) as crystals.
Melting point 145.5-147°C.
Elemental analysis for $C_{30}H_{41}N_3O_6S$
Calculated: C, 63.02; H, 7.23; N, 7.35.
Found: C, 63.00; H, 7.30; N, 7.28.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.08 (3H, t,

1691

J=7.3 Hz), 1.41 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.47 (9H, s), 1.57-1.76 (2H, m), 1.85-1.99 (2H, m), 2.08-2.24 (1H, m), 2.81 (3H, s), 3.92 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.00 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.38 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.54 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.87 (1H, bs), 8.05 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 8.26 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=8.6 Hz).

(3) Ethyl 2-(4-butoxy-3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylate (0.17 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate to give ethyl 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylate hydrochloride (0.14 g, 93.3%) as crystals.

Melting point 250-254°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{34}N_3O_4ClS$

Calculated: C, 59.10; H, 6.75; N, 8.27.

Found: C, 58.90; H, 6.84; N, 8.25.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.57-1.76 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 1.00-2.18 (1H, m), 2.74 (3H, s), 3.97-4.00 (4H, m), 4.21 (2H, s), 4.33 (2H, q, J=7.0 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.32 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.67 (3H, bs).

Example 219

2-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid hydrochloride

(1) To a solution of ethyl 2-(4-butoxy-3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylate (0.91 g, 1.6 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml)

1692

and ethanol (5 ml) was added 1N sodium hydroxide solution (3 ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 2-(4-butoxy-3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid (0.78 g, 89.7%) as crystals.
Melting point 107-109°C.
Elemental analysis for $C_{28}H_{37}N_3O_6S$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 60.85; H, 6.93; N, 7.60.
Found: C, 60.73; H, 6.92; N, 7.41.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.11 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.52 (9H, s), 1.60-1.78 (2H, m), 1.87-2.01 (2H, m), 2.04-2.21 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.89-3.98 (4H, m), 4.54 (2H, d, J=4.8 Hz), 5.71 (1H, bs), 7.91 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.10 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=8.3 Hz).
(2) 2-(4-Butoxy-3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid (0.16 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solutin of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate to give 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid hydrochloride (0.13 g, 92.9%) as crystals.
Melting point 275-276°C.
Elemental analysis for. Calcd for $C_{23}H_{30}N_3O_4ClS$ $0.25H_2O$
Calculated: C, 57.01; H, 6.34; N, 8.67.
Found: C, 57.03; H, 6.28; N, 8.51.

1700
1693

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.59-1.72 (2H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 1.99-2.16 (1H, m), 2.72 (3H, s), 3.98-4.06 (4H, m), 4.21 (2H, s), 8.18 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.31 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.65 (3H, bs).

Example 220

2-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxamide hydrochloride

(1) A solution of 2-(4-butoxy-3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid (0.60 g, 1.1 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.42 g, 2.2 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.33 g, 2.2 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give tert-butyl {6-[5-(aminocarbonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.58 g, 96.7%) as crystals.

Melting point 233.5-234°C.

Elemental analysis for $C_{28}H_{38}N_4O_4S$

Calculated: C, 61.97; H, 7.06; N, 10.32.

Found: C, 61.95; H, 7.07; N, 10.19.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.07 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.49 (9H, s), 1.55-1.71 (2H, m), 1.80-1.98 (2H, m), 2.05-2.24 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.99 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.53 (2H, d, J=5.0 Hz), 5.05 (1H, bs), 5.94 (2H, bs), 7.98 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 8.19 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.42 (1H, d, J=8.6 Hz).

1694

(2) Tert-butyl {6-[5-(aminocarbonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.22 g, 0.4 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate to give 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxamide hydrochloride (0.18 g, 94.7%) as crystals.
Melting point 270-271°C.
Elemental analysis for $C_{23}H_{31}N_4O_3ClS$
Calculated: C, 57.67; H, 6.52; N, 11.70.
Found: C, 57.37; H, 6.46; N, 11.62.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.56-1.74 (2H, m), 1.82-2.18 (3H, m), 2.67 (3H, s), 3.97-4.00 (4H, m), 4.21 (2H, s), 7.77 (2H, bs), 8.27 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.39 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 8.39 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.66 (3H, bs).

Example 221

2-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carbonitrile hydrochloride

(1) A solution of tert-butyl {6-[5-(aminocarbonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.33 g, 0.6 mmol) and cyanuric chloride (0.33 g, 1.8 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mmol) was stirred for 1h at 0°C. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [4-butoxy-6-(5-cyano-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.25

1695

g, 80.6%) as crystals.
Melting point 148.5-149.5°C.
Elemental analysis for $C_{28}H_{36}N_4O_4S$
Calculated: C, 64.10; H, 6.92; N, 10.68.
Found: C, 64.04; H, 6.96; N, 10.63.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.08 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.57-1.75 (2H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.08-2.28 (1H, m), 2.72 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.01 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.54 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.80 (1H, bs), 8.02 (1H, dd, J=1.8, 8.2 Hz), 8.24 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.48 (1H, d, J=8.2 Hz).
(2) Tert-butyl [4-butoxy-6-(5-cyano-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.21 g, 0.4 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carbonitrile hydrochloride (0.17 g, 94.4%) as crystals.
Melting point 166-168°C.
Elemental analysis for $C_{23}H_{29}N_4O_2ClS$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 58.77; H, 6.43; N, 11.92.
Found: C, 58.58; H, 6.45; N, 11.91.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.55-1.73 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 1.98-2.16 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.98-4.01 (4H, m), 4.22 (2H, s), 8.17 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.69 (3H, bs).

Example 222

3-(Aminomethyl)-6-(4-amino-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride
(1) A solution of 2-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-

1696

1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)- 1,3-thiazole-4-carboxylic acid (1.60 g, 3 mmol), diphenylphosphoryl azide (0.78 ml, 3.6 mmol) and triethylamine (0.50 ml, 3.6 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (20 ml) and refluxed for 1 h. To the resulting mixture was added 9-fluorenylmethanol (0.88 g, 4.5 mmol), and the mixture was stirred at 100°C for 3 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 9H-fluoren-9-ylmethyl 2-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-1,3-thiazol-4-ylcarbamate (1.12 g, 51.4%) as an amorphous solid.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 2.19-2.32 (1H, m), 4.07 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.11-4.22 (3H, m), 4.45 (2H, s), 4.63 (1H, bs), 7.24-7.56 (13H, m), 7.77 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.88 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.97 (1H, bs), 8.47 (1H, d, J=7.8 Hz).

(2) To a solution of 9H-fluoren-9-ylmethyl 2-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-1,3-thiazol-4-ylcarbamate (1.09 g, 1.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 ml) was added pyrrolidine (1 ml). The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-(4-amino-1,3-

thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.59 g, 78.7%) as crystals.

Melting point 195-196°C.

Elemental analysis for $C_{28}H_{32}N_4O_3S$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 66.05; H, 6.43; N, 11.00.

Found: C, 66.20; H, 6.54; N, 10.96.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 1.98-2.35 (1H, m), 4.08 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.21 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.58 (1H, bs), 5.95 (1H, s), 7.27-7.31 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.48-7.59 (3H, m), 7.91 (1H, dd, J=1.6, 8.2 Hz), 8.47 (1H, d, J=8.2 Hz).

(3) Tert-butyl [6-(4-amino-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.14 g, 0.5 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate to give 3-(aminomethyl)-6-(4-amino-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride (0.13 g, 92.9%) as crystals.

Melting point 230°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.94 (6H, d, J=6.2 Hz), 1.99-2.21 (1H, m), 3.87 (2H, s), 4.10 (2H, d, J=8.2 Hz), 5.48 (3H, bs), 7.10 (1H, s), 7.16-7.62 (6H, m), 8.03 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.44 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.67 (3H, bs).

Example 223

N-{2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazol-4-yl}acetamide hydrochloride

(1) A solution of tert-butyl [6-(4-amino-1,3-thiazol-2-yl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.20 g, 0.4 mmol) and acetyl chloride (0.04 ml, 0.6 mmol) in N,N-

1698

dimethylacetamide (10 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl {6-[4-(acetylamino)-1,3-thiazol-2-yl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.18 g, 85.7%) as crystals.

Melting point 227-228°C.

Elemental analysis for $C_{30}H_{34}N_4O_4S$

Calculated: C, 65.91; H, 6.27; N, 10.25.

Found: C, 65.66; H, 6.44; N, 10.17.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.47 (9H, s), 2.18-2.39 (4H, m), 4.10 (2H, bs), 4.19 (2H, bs), 7.06-7.38 (4H, m), 7.41-7.56 (3H, m), 7.61 (1H, s), 8.13 (1H, bs), 8.69 (1H, bs).

(2) Tert-butyl {6-[4-(acetylamino)-1,3-thiazol-2-yl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.14 g, 0.25 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate to give N-{2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,3-thiazol-4-yl}acetamide hydrochloride (0.11 g, 91.7%) as crystals.

Melting point 242-244°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{27}N_4O_2ClS \cdot 2H_2O$

Calculated: C, 57.85; H, 6.02; N, 10.79.

Found: C, 57.70; H, 5.69; N, 10.69.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.18 (4H, m), 3.86 (2H, s), 4.10 (2H, d, J=6.3 Hz), 7.45-7.48 (3H, m), 7.54-7.66 (4H, m), 8.05 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.46 (1H,

d, J=8.6 Hz), 8.65 (3H, bs), 11.03 (1H, s).

Example 224

Methyl 2-{[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy}-2-methylpropanoate hydrochloride

(1) To a solution of tert-butyl [6-hydroxy-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.42 g, 1 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was added sodium hydride (48 mg, 1.2 mmol)(60% in oil). The resulting mixture was stirred at 0°C for 10 min.. To the mixture was added methyl 2-bromoisobutyrate (0.22 g, 1.2 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 2-[(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)oxy]-2-methylpropanoate (0.31 g, 59.6%) as crystals.

Melting point 207-209°C.

Elemental analysis for $C_{30}H_{38}N_2O_6$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 68.35; H, 7.36; N, 5.31.

Found: C, 68.39; H, 7.54; N, 5.31.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.42 (9H, s), 1.51 (6H, s), 2.11-2.31 (1H, m), 3.53 (3H, s), 4.04 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.18 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.42 (1H, bs), 6.14 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 7.19-7.24 (2H, m), 7.46-7.57 (3H, m), 8.35 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) Methyl 2-[(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)oxy]-2-methylpropanoate (0.16 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room

1700

temperature for 1 h. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give methyl 2-{[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy}-2-methylpropanoate hydrochloride(0.10 g, 71.4%) as crystals.

Melting point 236-237°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{31}N_2O_4Cl$ $1.25H_2O$

Calculated: C, 62.36; H, 7.01; N, 5.82.

Found: C, 62.32; H, 6.73; N, 5.58.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.44 (6H, s), 1.99-2.18 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.05 (2H, d, J=7.0 Hz), 5.99 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 7.55-7.62 (3H, m), 8.23 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.57 (3H, bs).

Example 225

2-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy}-2-methylpropanoic acid hydrochloride

(1) To a solution of methyl 2-[(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)oxy]-2-methylpropanoate (0.37 g, 0.7 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) and methanol (10 ml) was added 1N sodium hydroxide solution (2 ml). The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting crystals were crystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 2-[(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)oxy]-2-methylpropanoic acid (0.32 g, 91.4%) as crystals.

Melting point 219-220°C.
Elemental analysis for $C_{29}H_{36}N_2O_6$
Calculated: C, 68.48; H, 7.13; N, 5.51.
Found: C, 68.48; H, 7.19; N, 5.28.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.42 (9H, s), 1.59 (6H, s), 2.16-2.32 (1H, m), 4.07 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.19 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.58 (1H, bs), 6.41 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.14-7.22 (2H, m), 7.41-7.56 (3H, m), 8.30 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) 2-[(3-{[(Tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)oxy]-2-methylpropanoic acid (0.13 g, 0.25 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate to give 2-{[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy}-2-methylpropanoic acid hydrochloride (0.10 g, 90.9%) as crystals.
Melting point 256-257°C.
Elemental analysis for $C_{24}H_{29}N_2O_4Cl$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 63.50; H, 6.66; N, 6.17.
Found: C, 63.25; H, 6.66; N, 5.86.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.44 (6H, s), 1.99-2.14 (1H, m), 3.86 (2H, s), 4.03 (2H, d, J=6.9 Hz), 6.17 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.2, 8.7 Hz), 7.34-7.37 (2H, m), 7.49-7.58 (3H, m), 8.22 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.49 (3H, bs).

Example 226
2-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy}-2-methylpropanamide hydrochloride
(1) A solution of 2-[(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)oxy]-2-methylpropanoic acid

(0.20 g, 0.4 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.15 g, 0.8 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.12 g, 0.8 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl [6-(2-amino-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.19 g, 95.0%) as crystals.

Melting point 219-220°C.

Elemental analysis for $C_{29}H_{37}N_3O_5$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 68.01; H, 7.38; N, 8.21.

Found: C, 68.04; H, 7.46; N, 7.97.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.42 (9H, s), 1.46 (6H, s), 2.12-2.31 (1H, m), 4.05 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.20 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.45 (1H, bs), 5.36 (1H, bs), 6.34 (1H, bs), 6.39 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 7.48-7.58 (3H, m), 8.39 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) Tert-butyl [6-(2-amino-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.15 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate to give 2-{[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy}-2-methylpropanamide hydrochloride (0.12 g, 92.3%) crystals.

Melting point 182-184°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{30}N_3O_3Cl$ AcOEt
Calculated: C, 63.21; H, 7.20; N, 7.90.
Found: C, 63.31; H, 7.47; N, 8.11.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.38 (6H, s), 1.99-2.18 (1H, m), 3.85 (2H, s), 4.04 (2H, d, J=6.8 Hz), 6.27 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.17 (1H, bs), 7.34-7.38 (2H, m), 7.44 (1H, bs), 7.54-7.61 (3H, m), 8.22 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.55 (3H, bs).

Example 227

6-Acetyl-3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A solution of 4-butoxy-3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (4.46 g, 10 mmol), N,O-dimethylhydroxyamine hydrochloride (1.17 g, 12 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (2.30 g, 12 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (1.84 g, 12 mmol) and triethylamine (1.7 ml, 12 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl (4-butoxy-2-isobutyl-6-{[methoxy(methyl)amino]carbonyl}-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (4.15 g, 84.9%) as crystals.
Melting point 142-143°C.
Elemental analysis for $C_{28}H_{39}N_3O_6$
Calculated: C, 63.78; H, 8.03; N, 8.58.
Found: C, 63.59; H, 8.10; N, 8.58.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.47 (9H, s), 1.48-1.62 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 2.12-2.26 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.54 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.01 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.53 (2H,

d, J=5.6 Hz), 4.74 (1H, bs), 7.74 (1H, dd, J=1.4, 8.6 Hz), 7.99 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.46 (1H, d, J=8.6 Hz).

(2) To a solution of tert-butyl (4-butoxy-2-isobutyl-6-{[methoxy(methyl)amino]carbonyl}-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.49 g, 1 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) was added 1N methylmagnesium bromide tetrahydrofuran solution (5 ml) at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl (6-acetyl-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.37 g, 84.1%) as crystals.

Melting point 161-162°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{36}N_2O_5$

Calculated: C, 67.54; H, 8.16; N, 6.30.

Found: C, 67.30; H, 8.14; N, 6.21.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.06 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.47 (9H, s), 1.53-1.72 (2H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.12-2.25 (1H, m), 2.71 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.01 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.54 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.78 (1H, bs), 8.01 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 8.28 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.49 (1H, d, J=8.4 Hz).

(3) Tert-butyl (6-acetyl-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.13 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from methanol - diisopropyl ether to give 6-acetyl-3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.10 g, 90.9%) as crystals.

Melting point 171.5-173°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{29}N_2O_3Cl$
Calculated: C, 63.06; H, 7.67; N, 7.35.
Found: C, 62.77; H, 7.77; N, 7.26.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.89 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.52-1.70 (2H, m), 1.84-2.16 (3H, m), 2.72 (3H, s), 3.92-4.01 (4H, m), 4.20 (2H, s), 8.12 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.26 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.70 (3H, bs).

The compounds of following Examples 228 to 252 were synthesized according to the method similar to that in Example 214 (2) from the N-Boc intermediates.

Example 228

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenoic acid hydrochloride
Melting point 268-270°C.
Elemental analysis for $C_{23}H_{24}N_2O_3Cl_2$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 60.53; H, 5.52; N, 6.14.
Found: C, 60.49; H, 5.75; N, 5.81.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.04-2.18 (1H, m), 3.86 (2H, s), 4.07 (2H, d, J=6.6 Hz), 6.52 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.09 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.56 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.96 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.53 (3H, bs).

Example 229

Methyl 3-(aminomethyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate hydrochloride
Melting point 177-179°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{24}N_2O_3Cl_2$ $0.25H_2O$
Calculated: C, 60.07; H, 5.61; N, 6.37.
Found: C, 60.00; H, 5.89; N, 6.24.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.02-2.18 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.08 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.61 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.08 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 8.46 (1H, d,

J=8.4 Hz), 8.52 (3H, bs).

Example 230

3-(Aminomethyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid hydrochloride

Melting point 263-265°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.18 (1H, m), 3.88 (2H, s), 4.08 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.51 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.06 (1H, dd, J=1.4, 8.2 Hz), 8.44 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.46 (3H, bs).

Example 231

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarbothioamide hydrochloride

Melting point 257-259°C.

Elemental analysis for $C_{21}H_{24}N_3OClS$ $0.5H_2O$

Calculated: C, 61.37; H, 6.13; N, 10.22.

Found: C, 61.04; H, 5.99; N, 9.85.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.18 (1H, m), 3.88 (2H, s), 4.06 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.37-7.43 (3H, m), 7.56-7.59 (3H, m), 7.85 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.52 (3H, bs), 9.67 (1H, bs), 10.02 (1H, bs).

Example 232

3-(Aminomethyl)-6-(benzyloxy)-4-(4-chlorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

Melting point 162-164°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{28}N_2O_3Cl_2$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 66.46; H, 5.89; N, 5.74.

Found: C, 66.26; H, 5.87; N, 5.49.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.98-2.13 (1H, m), 3.82 (2H, s), 4.03 (2H, d, J=7.0 Hz), 5.04 (2H, s), 6.26 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.23-7.59 (8H, m), 7.61 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.52 (3H, bs).

Example 233

3-(Aminomethyl)-4-(4-chlorophenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

Melting point 247-249°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.99-2.13 (1H, m), 3.82 (2H, s), 3.99 (2H, d, J=7.4 Hz), 6.19 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.42 (3H, bs), 10.30 (1H, s).

Example 234

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenoic acid hydrochloride

Melting point 230-231°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{27}N_2O_3Cl$ H_2O

Calculated: C, 64.78; H, 6.57; N, 6.30.

Found: C, 64.73; H, 6.63; N, 5.86.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.06-2.18 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.07 (2H, d, J=6.6 Hz), 6.47 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.05 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.49 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.94 (1H, dd, J=1.2, 8.1 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.50 (3H, bs).

Example 235

Methyl 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate hydrochloride

Melting point 254-256°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{27}N_2O_3Cl$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 65.86; H, 6.61; N, 6.68.

Found: C, 66.03; H, 6.67; N, 6.50.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.06-2.16 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.10 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.31 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.41 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.57 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.45 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.57 (3H, bs).

Example 236

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid hydrochloride

Melting point 259-261°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{25}N_2O_3Cl$ $0.75H_2O$
Calculated: C, 63.76; H, 6.45; N, 6.76.
Found: C, 63.66; H, 6.49; N, 6.50.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.14 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.09 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.42 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.57 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 8.43 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.53 (3H, bs).

Example 237

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarbothioamide hydrochloride
Melting point 200-202°C.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.88 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.49-1.67 (2H, m), 1.79-2.08 (3H, m), 3.95-4.01 (4H, m), 4.19 (2H, bs), 7.98 (1H, dd, J=1.5, 8.5 Hz), 8.20 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.51 (3H, bs), 9.87 (1H, bs), 10.20 (3H, bs).

Example 238

3-(Aminomethyl)-6-(benzyloxy)-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
Melting point 244-246°C.
Elemental analysis for $C_{28}H_{31}N_2O_2Cl$
Calculated: C, 72.63; H, 6.75; N, 6.05.
Found: C, 72.31; H, 6.84; N, 5.93.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.89 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.98-2.18 (1H, m), 2.43 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.02 (2H, d, J=7.4 Hz), 5.01 (2H, s), 6.31 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.18-7.38 (10H, m), 8.24 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.45 (3H, bs).

Example 239

3-(Aminomethyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-4-(4-methylphenyl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
Melting point 255-256°C.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.99-2.13 (1H, m), 2.42 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.02 (2H, d, J=7.4 Hz), 6.23 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.99 (1H, d, J=2.4, 8.6 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.15 (1H,

d, J=8.6 Hz), 8.50 (3H, bs), 10.27 (1H, s).

Example 240

(E)-3-[3-(Aminomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-2-propenoic acid hydrochloride

Melting point 255-256°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.18 (1H, m), 3.87 (2H, s), 4.08 (2H, d, J=7.0 Hz), 6.50 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.07 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.36-7.48 (4H, m), 7.55 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.95 (1H, dd, J=1.2, 8.0 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.59 (3H, bs).

Example 241

3-(Aminomethyl)-6-(benzyloxy)-4-(4-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

Melting point 226-227°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{28}N_2O_2ClF$

Calculated: C, 69.44; H, 6.04; N, 6.00.

Found: C, 69.44; H, 5.89; N, 6.12.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.14 (1H, m), 3.83 (2H, s), 4.04 (2H, d, J=7.4 Hz), 5.04 (2H, s), 6.26 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.23-7.44 (10H, m), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.56 (3H, bs).

Example 242

3-(Aminomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

Melting point 249-251°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{22}N_2O_2ClF$ $1.5H_2O$

Calculated: C, 59.48; H, 6.24; N, 6.94.

Found: C, 59.21; H, 5.99; N, 6.68.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.98-2.16 (1H, m), 3.82 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.03 (2H, d, J=7.0 Hz), 6.19 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.98 (1H, bs), 7.01 (1H, d, J=2.2, 8.8 Hz), 7.34-7.48 (4H, m), 8.16 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.61 (3H, bs).

Example 243

Methyl 3-(aminomethyl)-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-

oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate hydrochloride
Melting point 177-179°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{24}N_2O_3ClF$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 61.75; H, 5.89; N, 6.55.
Found: C, 61.55; H, 6.04; N, 6.34.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.04-2.18 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, s), 3.89 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.27-7.47 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.62-7.70 (1H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.3, 8.4 Hz), 8.46 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.59-8.67 (3H, m).

Example 244

3-(Aminomethyl)-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid hydrochloride
Melting point 252-254°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{22}N_2O_3ClF$ $0.75H_2O$
Calculated: C, 60.29; H, 5.66; N, 6.70.
Found: C, 60.29; H, 5.97; N, 6.53.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.18 (1H, m), 3.89 (2H, bs), 4.04-4.17 (2H, m), 7.27-7.52 (4H, m), 7.60-7.71 (1H, m), 8.06 (1H, dd, J=1.2, 8.4 Hz), 8.44 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.63 (3H, bs).

Example 245

3-(Aminomethyl)-6-(benzyloxy)-4-(3-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
Melting point 178-180°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{28}N_2O_2ClF$ $0.25H_2O$
Calculated: C, 68.78; H, 6.09; N, 5.94.
Found: C, 68.57; H, 6.20; N, 5.84.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.11 (1H, m), 3.77-3.90 (2H, m), 3.96-4.13 (2H, m), 5.04 (2H, s), 6.26 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.16-7.43 (9H, m), 7.57-7.65 (1H, m), 8.25 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.60 (3H, bs).

Example 246

3-(Aminomethyl)-4-(3-fluorophenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
Melting point 226-227°C.

1711

Elemental analysis for $C_{20}H_{22}N_2O_2ClF$ $1.5H_2O$
Calculated: C, 59.48; H, 6.24; N, 6.94.
Found: C, 59.28; H, 6.09; N, 6.85.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.98-2.12 (1H, m), 3.82 (2H, bs), 3.92-4.14 (2H, m), 6.20 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.02 (1H, d, J=2.4, 8.6 Hz), 7.20-7.41 (3H, m), 7.56-7.67 (1H, m), 8.16 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.60 (3H, bs).

Example 247

Methyl {[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy}acetate hydrochloride
Melting point 228-229°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{27}N_2O_4Cl$ $0.25H_2O$
Calculated: C, 63.44; H, 6.37; N, 6.43.
Found: C, 63.53; H, 6.27; N, 6.30.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.18 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.86 (2H, s), 4.04 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.71 (2H, s), 6.13 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 7.54-7.60 (3H, m), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.47 (3H, bs).

Example 248

{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy}acetic acid hydrochloride
Melting point 255-257°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{25}N_2O_4Cl$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 62.04; H, 6.15; N, 6.58.
Found: C, 62.15; H, 6.28; N, 6.36.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.18 (1H, m), 3.86 (2H, s), 4.05 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.61 (2H, s), 6.20 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.55 (3H, bs).

Example 249

Methyl 3-(aminomethyl)-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate hydrochloride
Melting point 243-245°C.

1712

Elemental analysis for $C_{22}H_{24}N_2O_3ClF$ 1.0H_2O
Calculated: C, 63.23; H, 6.27; N, 6.70.
Found: C, 63.08; H, 5.89; N, 6.46.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (3H, d, J=6.3 Hz), 0.94 (3H, d, J=5.7 Hz), 2.04-2.18 (1H, m), 3.77-3.80 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.97-4.05 (2H, m), 4.13-4.21 (1H, m), 7.44-7.58 (4H, m), 7.64-7.72 (1H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.6, 8.7 Hz), 8.48 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.66 (3H, bs).

Example 250

3-(Aminomethyl)-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid hydrochloride
Melting point 222-224°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{22}N_2O_3ClF$ 0.75H_2O
Calculated: C, 60.29; H, 5.66; N, 6.70.
Found: C, 60.37; H, 5.76; N, 6.31.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.94 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.05-2.17 (1H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 3.95-4.22 (3H, m), 7.42-7.73 (5H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.4, 8.2 Hz), 8.45 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.66 (3H, bs).

Example 251

3-(Aminomethyl)-6-(benzyloxy)-4-(2-fluorophenyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
Melting point 144-145°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{28}N_2O_2ClF$ 0.5H_2O
Calculated: C, 68.13; H, 6.14; N, 5.89.
Found: C, 68.08; H, 6.43; N, 5.83.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.91 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.16 (1H, m), 3.69-4.18 (4H, m), 5.04 (2H, s), 6.26 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.22-7.47 (9H, m), 7.59-7.68 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.52 (3H, bs).

Example 252

3-(Aminomethyl)-4-(2-fluorophenyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
Melting point 259-260°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{22}N_2O_2Cl$
Calculated: C, 63.74; H, 5.88; N, 7.43.

1720
1713

Found: C, 63.38; H, 5.71; N, 7.43.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.91 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.01-2.18 (1H, m), 3.68-4.16 (4H, m), 6.20 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.37-7.67 (4H, m), 8.17 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.55 (3H, bs), 10.37 (3H, bs).

Example 253

3-(Aminomethyl)-6-(benzyloxy)-2-isobutyl-4-(2-thienyl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A mixture of methyl 6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (10.26 g, 20 mmol), 2-thiopheneboronic acid (3.07 g, 24 mmol), sodium carbonate (5.30 g, 50 mmol), toluene (50 ml), methanol (10 ml) and water (10 ml) was stirred at room temperature for 30 min under an argon atmosphere. To the resulting mixture was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (1.16 g, 1 mmol), the mixture was refluxed under heating for 10 h under an argon atmosphere. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (2.11 g, 23.6%) as crystals.
Melting point 143-144°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{25}NO_4S$
Calculated: C, 69.78; H, 5.63; N, 3.13.
Found: C, 69.77; H, 5.76; N, 3.15.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.92 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.05-2.21 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.92 (2H, d, J=7.8 Hz), 5.02 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.98 (1H, dd, J=1.2, 3.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J=3.4, 5.1 Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.4, 9.1 Hz), 7.29-7.42 (5H, m), 7.46 (1H, dd, J=1.2, 5.1 Hz),

1714

8.39 (1H, d, J=9.1 Hz).

(2) To a suspension of methyl 6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (2.01 g, 4.5 mmol) in methanol (30 ml) was added a solution of lithium hydroxide monohydrate (0.57 g, 13.5 mmol) in water (10 ml). The resulting mixture was refluxed under heating for 48 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting crystals were recrystallized from ethyl acetate - n-hexane to give 6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (1.71 g, 87.7%) as crystals.

Melting point 171-172°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{23}NO_4S$ $0.3H_2O$:

Calculated: C, 68.41; H, 5.42; N, 3.19.

Found: C, 68.51; H, 5.84; N, 2.93.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.87 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.13-2.26 (1H, m), 3.89 (2H, d, J=7.4 Hz), 5.00 (2H, s), 6.79 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.27-7.45 (5H, m), 7.46-7.48 (1H, m), 8.26 (1H, dd, J=1.4, 9.0 Hz).

(3) To a solution of 6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (1.52 g, 3.5 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) were added oxalyl chloride (0.37 ml, 4.2 mmol) and N,N-dimethylformamide (2drops). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (10 ml). The solution was added dropwise to a suspension of sodium tetrahydroborate (0.47 g, 12.3 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (20 ml) at 0°C, and the mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured

into 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 6-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)-2-isobutyl-4-(2-thienyl)-1(2H)-isoquinolinone (1.36 g, 92.5%) as crystals.
Elemental analysis for $C_{25}H_{25}NO_3S$
Calculated: C, 71.57; H, 6.01; N, 3.34.
Found: C, 71.32; H, 6.08; N, 3.25.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.96 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.11-2.35 (1H, m), 4.18 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.53 (2H, d, J=6.2 Hz), 4.94 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J=3.5, 5.2 Hz), 7.23-7.38 (5H, m), 7.48 (1H, dd, J=1.0, 5.2 Hz), 8.30 (1H, d, J=9.0 Hz).
(4) To a suspension of 6-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)-2-isobutyl-4-(2-thienyl)-1(2H)-isoquinolinone (1.26 g, 3 mmol) in toluene (20 ml) was added thionyl chloride (0.44 ml, 6 mmol). The resulting mixture was refluxed for 2 h. The reaction mixture was added to a saturated sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 6-(benzyloxy)-3-(chloromethyl)-2-isobutyl-4-(2-thienyl)-1(2H)-isoquinolinone (1.30 g, 100%) as an oil.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.12-2.31 (1H, m), 4.14 (2H, bs), 4.48 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J=1.6, 3.5 Hz), 7.11-7.38 (7H, m), 7.51 (1H, dd, J=1.6, 5.1 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.8 Hz).
(5) A solution of 6-(benzyloxy)-3-(chloromethyl)-2-isobutyl-4-(2-thienyl)-1(2H)-isoquinolinone (1.31 g, 3 mmol) and potassium phthalimide (0.83 g, 4.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 ml) was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was poured

into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 2-{[6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (1.42 g, 86.6%) as an amorphous solid.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.12-2.25 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=6.6 Hz), 4.87 (2H, d, J=3.2 Hz), 4.97 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.01 (1H, dd, J=1.3, 3.5 Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.28-7.39 (5H, m), 7.43 (1H, dd, J=1.3, 5.3 Hz), 7.68-7.80 (4H, m), 8.36 (1H, d, J=9.2 Hz).

(6) To a suspension of 2-{[6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (1.37 g, 2.5 mmol) in ethanol (20 ml) was added hydrazine monohydrate (0.36 ml, 7.5 mmol). The mixture was refluxed for 1 h. The reaction mixture was poured into a saturated sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml), and then di-t-butyl dicarbonate (0.69 ml, 3 mmol) was added thereto. The resulting mixture was refluxed for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl [6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (1.19 g, 92.2%) as crystals.

Melting point 176-177°C.

1717

Elemental analysis for $C_{30}H_{34}N_2O_4S$
Calculated: C, 69.47; H, 6.61; N, 5.40.
Found: C, 69.44; H, 6.68; N, 5.36.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 2.14-2.28 (1H, m), 4.05 (2H, bs), 4.30 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.56 (1H, bs), 4.98 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.94 (1H, dd, J=1.2, 3.5 Hz), 7.10 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.17 (1H, dd, J=3.5, 5.4 Hz), 7.26-7.39 (5H, m), 7.48 (1H, dd, J=1.2, 5.4 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8 Hz).

(7) Tert-butyl [6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.15 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 3-(aminomethyl)-6-(benzyloxy)-2-isobutyl-4-(2-thienyl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.11 g, 84.6%) as crystals.
Melting point 139-141°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{27}N_2O_2ClS$ $0.5H_2O$.
Calculated: C, 64.71; H, 6.08; N, 6.04.
Found: C, 65.01; H, 6.18; N, 5.74.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.89 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.09 (1H, m), 3.98 (2H, bs), 4.08 (2H, bs), 5.06 (2H, bs), 6.49 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.20-7.41 (8H, m), 7.85 (1H, dd, J=1.1, 5.1 Hz), 8.23 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.59 (3H, bs).

Example 254

3-(Aminomethyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-4-(2-thienyl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A suspension of tert-butyl [6-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (1.04 g, 2 mmol) and 5% palladium carbon (1.0 g) in ethanol (10 ml) and tetrahydrofuran (10 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 2 h. The catalyst was

filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.82 g, 96.5%) as crystals.

Melting point 216-217°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{28}N_2O_4S$

Calculated: C, 64.46; H, 6.59; N, 6.54.

Found: C, 64.38; H, 6.60; N, 6.33.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.13-2.25 (1H, m), 4.04 (2H, bs), 4.30 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.57 (1H, bs), 6.53 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.97 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.13 (1H, dd, J=2.8, 5.6 Hz), 7.40 (1H, bs), 7.42 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) Tert-butyl [6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.15 g, 0.35 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate solution (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduce pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 3-(aminomethyl)-6-hydroxy-2-isobutyl-4-(2-thienyl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.10 g, 83.3%) as crystals.

Melting point 249-251°C.

Elemental analysis for $C_{18}H_{21}N_2O_2ClS\ H_2O$

Calculated: C, 56.46; H, 6.05; N, 7.32.

Found: C, 56.54; H, 6.35; N, 7.06.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.12 (1H, m), 3.98 (2H, bs), 4.08 (2H, bs), 6.41 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 7.06 (1H, bs), 7.26-7.29 (2H, m), 7.82 (1H, dd, J=2.8, 3.8 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.67 (3H, bs).

1719

Example 255

2-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy}acetamide hydrochloride

(1) A solution of tert-butyl [6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.43 g, 1 mmol), and 2-iodoacetamide (0.37 g, 2 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (0.30 ml, 2 mmol) in N,N-dimethylacetamide (10 ml) was stirred at 80°C for 10 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.19 g, 39.6%) as crystals.

Melting point 219-221°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{31}N_3O_5S$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 61.27; H, 6.48; N, 8.57.

Found: C, 61.02; H, 6.38; N, 8.37.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 2.16-2.26 (1H, m), 4.07 (2H, bs), 4.31 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.39 (2H, s), 4.61 (1H, bs), 5.72 (1H, bs), 6.50 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.51 (1H, bs), 7.01 (1H, dd, J=1.2, 3.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Hz), 7.20 (1H, dd, J=3.6, 5.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J=1.2, 5.4 Hz), 8.40 (1H, d, J=8.9 Hz).

(2) Tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.14 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was concentrated under reduced pressure to give 2-{[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-

isoquinolinyl]oxy}acetamide hydrochloride (0.11 g, 91.7%) as an amorphous solid.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.14 (1H, m), 3.98-4.09 (4H, m), 4.41 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.6, 9.0 Hz), 7.26-7.30 (2H, m), 7.35 (1H, bs), 7.60 (1H, bs), 7.83 (1H, dd, J=2.6, 4.0 Hz), 8.26 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.63 (3H, s).

Example 256

Methyl 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate hydrochloride

(1) To a solution of tert-butyl [6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (1.07 g, 2.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was added sodium hydride (0.12 g, 3 mmol)(60% in oil) at 0°C, and then the mixture was stirred at 0°C for 30 min. To the mixture was added N-phenyltrifluoromethanesulfonimide (1.07 g, 3 mmol), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-6-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (1.40 g, 100%) as an oil.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 2.15-2.27 (1H, m), 4.11 (2H, bs), 4.35 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.58 (1H, bs), 7.00-7.06 (2H, m), 7.20-7.45 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J=1.2, 5.3 Hz), 8.52 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) A mixture of tert-butyl [2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)- 6-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (1.40 g, 2.5 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (66 mg, 0.12 mmol), triethylamine (0.39 ml, 2.8 mmol) and palladium acetate (27 mg, 0.12 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) and

1721

methanol (20 ml) was stirred at 100°C under a carbon monoxide atmosphere at 5 atom for 3 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate (1.02 g, 87.2%) as crystals.

Melting point 170-171°C.

Elemental analysis for $C_{25}H_{30}N_2O_5S$

Calculated: C, 63.81; H, 6.43; N, 5.95.

Found: C, 63.68; H, 6.68; N, 5.68.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.44 (9H, s), 2.17-2.31 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.10 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.34 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.64 (1H, bs), 7.05 (1H, dd, J=1.1, 3.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J=3.4, 5.2 Hz), 7.52 (1H, dd, J=1.1, 5.2 Hz), 7.82 (1H, d, J=1.3 Hz), 8.04 (1H, dd, J=1.3, 8.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J=0.8, 8.4 Hz).

(3) Methyl 3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate (0.14 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give methyl 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate hydrochloride (0.11 g, 91.7%) as crystals.

Melting point 227-229°C.

Elemental analysis for $C_{20}H_{23}N_2O_3ClS$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 58.39; H, 5.76; N, 6.81.

Found: C, 58.28; H, 6.09; N, 6.41.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.18 (1H,

1722

m), 3.35 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.03 (2H, bs), 7.29-7.33 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.88 (1H, dd, J=2.6, 4.0 Hz), 8.08 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 8.44 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.69 (3H, bs).

Example 257

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid hydrochloride

(1) To a solution of methyl 3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylate (0.85 g, 1.8 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) and methanol (10 ml) was added 1N sodium hydroxide solution (4 ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give 3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (0.79 g, 96.3%) as crystals.

Melting point 224-226°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{28}N_2O_5S$

Calculated: C, 63.14; H, 6.18; N, 6.14.

Found: C, 63.00; H, 6.04; N, 5.94.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.49 (9H, s), 2.12-2.26 (1H, m), 4.05 (2H, d, J=6.4 Hz), 4.30 (2H, d, J=4.4 Hz), 5.61 (1H, bs), 7.09 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.21 (1H, dd, J=3.5, 5.2 Hz), 7.53 (1H, dd, J=0.9, 5.2 Hz), 7.65 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.6 Hz).

(2) 3-{[(Tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (0.14 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The

1723

solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid hydrochloride (0.10 g, 90.9%) as crystals.
Melting point 208-210°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{21}N_2O_3ClS$ H_2O
Calculated: C, 55.54; H, 5.64; N, 6.82.
Found: C, 55.37; H, 5.74; N, 6.60.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.99-2.19 (1H, m), 3.33 (2H, s), 4.04 (2H, s), 7.28-7.32 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.86-7.89 (1H, m), 8.06 (1H, dd, J=1.7, 8.2 Hz), 8.41 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.60 (3H, bs).

Example 258

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide hydrochloride

(1) A solution of 3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (0.59 g, 1.3 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.50 g, 2.6 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.40 g, 2.6 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting crystals were recrystallized from tetrahydrofuran - diisopropyl ether to give tert-butyl [6-(aminocarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.56 g, 94.9%) as crystals.
Melting point 248-250°C.
Elemental analysis for $C_{24}H_{29}N_3O_4S$

Calculated: C, 63.27; H, 6.42; N, 9.22.
Found: C, 62.99; H, 6.62; N, 9.00.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.46 (9H, s), 2.14-2.27 (1H, m), 4.08 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.31 (2H, d, J=5.4 Hz), 5.01 (1H, bs), 6.23 (2H, bs), 7.06 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.6, 5.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.52 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J=1.7, 8.4 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) Tert-butyl [6-(aminocarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.23 g, 0.5 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the precipitated crystals were crystallized from methanol - diethyl ether to give 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide hydrochloride (0.18 g, 94.7%) as crystals.
Melting point 246-248°C.
Elemental analysis for $C_{19}H_{22}N_3O_3ClS$ $0.75H_2O$
Calculated: C, 56.29; H, 5.84; N, 10.36.
Found: C, 56.19; H, 5.97; N, 10.22.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.02-2.18 (1H, m), 3.43 (2H, bs), 4.02 (2H, bs), 7.29-7.33 (2H, m), 7.61-7.63 (2H, m), 7.84-7.87 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 8.19 (1H, bs), 8.35 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.60 (3H, bs).

Example 259

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarbonitrile hydrochloride

(1) A solution of tert-butyl [6-(aminocarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.23 g, 0.5 mmol) and cyanuric chloride (0.28 g, 1.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mmol) was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and extracted

1725

with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-cyano-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.20 g, 95.2%) as crystals.

Melting point 189-190°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{27}N_3O_3S$

Calculated: C, 65.88; H, 6.22; N, 9.60.

Found: C, 65.96; H, 6.14; N, 9.51.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.44 (9H, s), 2.14-2.31 (1H, m), 4.10 (2H, bs), 4.36 (2H, bs), 4.57 (1H, bs), 7.03 (1H, dd, J=1.2, 3.6 Hz), 7.23 (1H, dd, J=3.6, 5.1 Hz), 7.46 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.55 (1H, dd, J=1.2, 5.1 Hz), 7.65 (1H, dd, J=1.5, 8.2 Hz), 8.52 (1H, d, J=8.2 Hz).

(2) Tert-butyl [6-cyano-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.17 g, 0.4 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-(2-thienyl)-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarbonitrile hydrochloride (0.14 g, 93.3%) as crystals.

Melting point 202-203°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.06-2.16 (1H, m), 3.98-4.09 (4H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 7.98 (1H, dd, J=1.1, 8.4 Hz), 8.46 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.69 (3H, bs).

Example 260

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(2-pyridyl)-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride

(1) A solution of tert-butyl (6-bromo-4-butoxy-2-

1726

isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.48 g, 1 mmol), tri-n-butyl(2-pyridyl)tin (0.37 g, 1 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (58 mg, 0.05 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at 100°C for 10 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.36 g, 75.0%) as crystals.

Melting point 123-124°C.

Elemental analysis for $C_{28}H_{37}N_3O_4$

Calculated: C, 70.12; H, 7.78; N, 8.76.

Found: C, 69.91; H, 8.07; N, 8.71.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.53-1.72 (2H, m), 1.84-1.97 (2H, m), 2.05-2.27 (1H, m), 3.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.01 (2H, d, J=7.8 Hz), 4.55 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.82 (1H, bs), 7.28-7.37 (1H, m), 7.77-7.85 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.32 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.50 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.74-8.78 (1H, m).

(2) Tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.31 g, 0.65 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was concentrated under reduced pressure to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(2-pyridyl)-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride (0.27 g, 93.1%) as an amorphous solid.

Elemental analysis for $C_{23}H_{31}N_3O_2Cl_2 \cdot H_2O$

Calculated: C, 58.72; H, 7.07; N, 8.93.

Found: C, 59.20; H, 7.46; N, 8.91.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.3 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.56-1.64 (2H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 1.99-2.18 (1H, m), 4.02-4.06 (4H, m), 4.23 (2H, bs), 7.73 (1H, bs), 8.27-8.28 (3H, m), 8.42-8.44 (2H, m), 8.46 (4H, bs).

Example 261

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(2-thienyl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A solution of tert-butyl (6-bromo-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.48 g, 1 mmol), tri-n-butyl(2-thienyl)tin (0.32 ml, 1 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (58 mg, 0.05 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) was refluxed for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.22 g, 45.8%) as crystals.

Melting point 130-131°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{36}N_2O_4S$

Calculated: C, 66.91; H, 7.49; N, 5.78.

Found: C, 66.85; H, 7.56; N, 5.70.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.06 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.55-1.73 (2H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 2.05-2.25 (1H, m), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.99 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.53 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.75 (1H, bs), 7.15 (1H, dd, J=3.6, 5.2 Hz), 7.39 (1H, dd, J=1.1, 5.2 Hz), 7.48 (1H, dd, J=1.1, 3.6 Hz), 7.75 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.90 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.40 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) Tert-butyl [4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-(2-thienyl)-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.15 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was

1728

stirred at room temperature for 2 h. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the resulting crystals were recrystallized from methanol - diisopropyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-(2-thienyl)-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.11 g, 91.7%) as crystals.

Melting point 167-170°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.89 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.56-1.73 (2H, m), 1.82-2.11 (3H, m), 3.95-4.01 (4H, m), 4.20 (2H, s), 7.24 (1H, dd, J=3.7, 5.1 Hz), 7.72-7.76 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.96 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.64 (3H, bs).

Example 262

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-6-(2-furyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A solution of tert-butyl (6-bromo-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.48 g, 1 mmol), tri-n-butyl(2-furyl)tin (0.31 ml, 1 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (58 mg, 0.05 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) was refluxed at 80°C for 12 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [4-butoxy-6-(2-furyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.35 g, 76.1%) as crystals.

Melting point 157-158°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{36}N_2O_5$

Calculated: C, 69.21; H, 7.74; N, 5.98.

Found: C, 68.88; H, 7.98; N, 5.75.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.06 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.57-1.70 (2H, m), 1.86-1.95 (2H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 3.91 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.99

(2H, d, J=7.2 Hz), 4.53 (2H, d, J=5.7 Hz), 4.78 (1H, bs), 6.54 (1H, dd, J=1.5, 3.3 Hz), 6.85 (1H, dd, J=0.6, 3.3 Hz), 7.56 (1H, dd, J=0.6, 1.5 Hz), 7.76 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 7.97 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.40 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) Tert-butyl [4-butoxy-6-(2-furyl)-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.28 g, 0.6 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-6-(2-furyl)-2-isobutyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.22 g, 91.7%) as crystals.

Melting point 189-191°C.

Elemental analysis for $C_{22}H_{29}N_2O_3Cl$ $1.75H_2O$

Calculated: C, 60.54; H, 7.51; N, 6.42.

Found: C, 60.46; H, 7.07; N, 6.33.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.88 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.51-1.69 (2H, m), 1.81-2.08 (3H, m), 3.93-3.99 (4H, m), 4.18 (2H, d, J=4.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J=1.8, 3.3 Hz), 7.23 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.90-7.97 (3H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.75 (3H, bs).

Example 263

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A mixture of tert-butyl (6-bromo-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.48 g, 1 mmol), phenylboric acid (0.15g, 1.2 mmol), sodium carbonate (0.26 g, 2.5 mmol), toluene (10 ml), ethanol (2 ml) and water (2 ml) was stirred at room temperature under an argon atmosphere for 30 min. To the resulting mixture was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (58 mg, 0.05 mmol), and then the mixture was refluxed under an argon atmosphere for 10 h. The reaction mixture was

poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl (4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.42 g, 89.4%) as crystals.

Melting point 155-159°C.

Elemental analysis for $C_{29}H_{38}N_2O_4$

Calculated: C, 72.77; H, 8.00; N, 5.85.

Found: C, 72.52; H, 7.81; N, 5.73.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.48-1.69 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 2.13-2.26 (1H, m), 3.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.02 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.55 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.78 (1H, bs), 7.39-7.56 (3H, m), 7.66-7.75 (3H, m), 7.89 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.49 (1H, d, J=8.6 Hz).

(2) Tert-butyl (4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.34 g, 0.7 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from methanol - diisopropyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.28 g, 96.6%) as crystals.

Melting point 180-181°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{31}N_2O_2Cl$

Calculated: C, 69.46; H, 7.53; N, 6.75.

Found: C, 69.15; H, 7.70; N, 6.81.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.51-1.69 (2H, m), 1.80-2.12 (3H, m), 3.90-4.05 (4H, m), 4.22 (2H, s), 7.45-7.62 (3H, m), 7.77-7.82 (2H, m), 7.91-7.95 (2H, m), 8.37 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.71 (3H, bs).

Example 264

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-[(E)-2-(1,3-thiazol-4-yl)ethenyl]-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A mixture of triphenyl(1,3-thiazol-4-ylmethyl)phosphnium chloride (0.44 g, 1.1 mmol), potassium carbonate (0.15 g, 1.1 mmol) and tert-butyl (4-butoxy-6-formyl-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.47 g, 1.1 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 10 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give tert-butyl {4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-[(E)-2-(1,3-thiazol-4-yl)ethenyl]-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.46 g, 80.7%) as crystals.

Melting point 141-142°C.

Elemental analysis for $C_{29}H_{37}N_3O_4S$ $0.5H_2O$

Calculated: C, 65.39; H, 7.19; N, 7.89.

Found: C, 65.58; H, 7.33; N, 8.11.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.06 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.48-1.69 (2H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 2.11-2.25 (1H, m), 3.89 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.99 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.52 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.77 (1H, bs), 7.31 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.62-7.74 (3H, m), 8.39 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.87 (1H, d, J=1.4 Hz).

(2) Tert-butyl {4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-[(E)-2-(1,3-thiazol-4-yl)ethenyl]-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.16 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate solution (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the residue was

1732

recrystallized from methanol - diisopropyl ether to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-[(E)-2-(1,3-thiazol-4-yl)ethenyl]-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.11 g, 84.6%) as crystals.

Melting point 164-166°C.

Elemental analysis for $C_{24}H_{30}N_3O_2ClS$ $0.75H_2O$

Calculated: C, 56.52; H, 6.42; N, 8.24.

Found: C, 56.44; H, 6.41; N, 8.21.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.89 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.06 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.50-1.68 (2H, m), 1.83-2.10 (3H, m), 3.91-4.00 (4H, m), 4.18 (2H, d, J=4.4 Hz), 7.56 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.67 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.84 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.94 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.69 (3H, bs), 9.22 (1H, s).

Example 265

3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-[2-(1,3-thiazol-4-yl)ethyl]-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) A suspension of tert-butyl {4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-[(E)-2-(1,3-thiazol-4-yl)ethenyl]-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.21 g, 0.4 mmol) and 5% palladium carbon (0.2 g) in tetrahydrofuran (10 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 2 h. The catalyst was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl {4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-[2-(1,3-thiazol-4-yl)ethyl]-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.20 g, 95.2%) as crystals.

Melting point 103-104°C.

Elemental analysis for $C_{29}H_{39}N_2C_4S$ $0.5H_2O$

Calculated: C, 65.14; H, 7.54; N, 7.86.

Found: C, 65.34; H, 7.53; N, 8.12.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.95 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46 (9H, s), 1.46-1.65 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 2.09-2.24 (1H, m), 3.22 (4H, s), 3.79 (2H, t,

J=6.6 Hz), 3.89 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.50 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.70 (1H, bs), 6.86 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.6, 8.2 Hz), 7.44 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.78 (1H, d, J=2.0 Hz).

(2) Tert-butyl {4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-6-[2-(1,3-thiazol-4-yl)ethyl]-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.16 g, 0.3 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was concentrated under reduced pressure to give 3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-6-[2-(1,3-thiazol-4-yl)ethyl]-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.13 g, 92.9%) as an amorphous solid.

Elemental analysis for $C_{24}H_{32}N_3O_2ClS$ 2.5H_2O
Calculated: C, 56.85; H, 7.35; N, 8.29.
Found: C, 56.80; H, 7.20; N, 8.13.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.87 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.48-1.67 (2H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 3.16-3.21 (4H, m), 3.84 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.94 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.15 (2H, d, J=5.1 Hz), 7.35-7.38 (1H, m), 7.49-7.51 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.56 (3H, bs), 9.11-9.18 (1H, m).

Example 266

6-Amino-3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride

(1) 9H-Fluoren-9-ylmethyl 4-butoxy-3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinylcarbamate (1.14 g, 87.7%) as an amorphous solid.
[synthesized according to the method similar to that in Example 82(1) from 4-butoxy-3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxylic acid (0.92 g, 2 mmol)]
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.44 (9H, s), 1.45-1.62 (2H, m), 1.79-1.90 (2H, m), 3.86

(2H, t, J=6.4 Hz), 4.10 (2H, bs), 4.29 (1H, t, J=6.4 Hz), 4.54-4.62(4H, m), 4.72 (1H, bs), 7.10 (1H, bs), 7.26-7.46 (5H, m), 7.63 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.79 (2H, d, J=7.3 Hz), 8.78 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=8.8 Hz).

(2) Tert-butyl (6-amino-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.66 g, 90.4%) as an amorphous solid.[synthesized according to the method similar to that in Example 82(2) from 9H-fluoren-9-ylmethyl 4-butoxy-3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinylcarbamate (1.11 g, 1.7 mmol)] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.44 (9H, s), 1.50-1.60 (2H, m), 1.70-1.88 (2H, m), 3.83 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.19 (2H, bs), 4.53 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.67 (1H, bs), 6.78-6.81 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=9.0 Hz).

(3) 6-amino-3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride (0.19 g, 95.0%) as an amorphous solid.[synthesized according to the method similar to that in Example 82(3) from tert-butyl (6-amino-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.21 g, 0.5 mmol)]

Elemental analysis for $C_{19}H_{31}N_3O_2Cl_2$

Calculated: C, 56.43; H, 7.73; N, 10.39.

Found: C, 56.71; H, 8.05; N, 10.00.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.88 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=6.2 Hz), 1.48-1.59 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.00 (2H, bs), 4.19 (2H, bs), 6.53 (3H, bs), 6.98-7.04 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.54 (3H, bs).

Example 267

N-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]acetamide hydrochloride

(1) Tert-butyl [6-(acetylamino)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.30 g, 63.8%) as crystals.[synthesized according to the method similar to that in Example 88(1) from tert-butyl (6-amino-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-

isoquinolinyl)methylcarbamate (0.43 g, 1 mmol)]
Melting point 120-121°C.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (9H, s), 1.01 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.45 (9H, s), 1.47-1.66 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.56 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.86 (1H, bs), 7.34 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.88 (1H, bs), 8.15 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.6 Hz).
(2) N-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]acetamide (0.19 g, 95.0%) as crystals.
[synthesized according to the method similar to that in Example 88(2) from tert-butyl [6-(acetylamino)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.24 g, 0.5 mmol)]
Melting point 191-193°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{32}N_3O_3Cl$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 60.20; H, 7.94; N, 10.03.
Found: C, 60.43; H, 8.07; N, 9.90.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=6.2 Hz), 1.43-1.67 (2H, m), 1.72-1.93 (2H, m), 2.13 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.05 (2H, bs), 4.22 (2H, s), 7.70 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.27 (1H, s), 8.52 (3H, bs), 10.63 (1H, s).

Example 268

3-(Aminomethyl)-7-(benzyloxy)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
(1) Ethyl 7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (24.01 g, 91.0%) as crystals.
[synthesized according to the method similar to that in Example 154(2) from ethyl 7-(benzyloxy)-4-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (19.77 g, 50 mmol)]
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.96-2.07 (1H, m), 4.12 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.45 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.21 (2H, s), 7.30-7.48 (6H, m),

1736

7.74 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.96 (1H, d, J=9.0 Hz).

(2) Ethyl 7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (16.21 g, 79.1%) as crystals.

[synthesized according to the method similar to that in Example 154(3) from ethyl 7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (23.74 g, 45 mmol) and phenylboronic acid (6.58 g, 54 mmol)]

Melting point 107-108°C.

Elemental analysis for $C_{28}H_{29}NO_4$

Calculated: C, 76.46; H, 6.42; N, 3.07.

Found: C, 76.45; H, 6.54; N, 3.06.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.87 (3H, d, J=7.2 Hz), 0.94 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.05-2.23 (1H, m), 3.93 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.05 (2H, d, J=7.4 Hz), 5.21 (2H, s), 7.13-7.50 (12H, m), 8.03 (1H, d, J=2.2 Hz).

(3) 7-(Benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (11.21 g, 74.9%) as an amorphous solid.

[synthesized according to the method similar to that in Example 154(4) from ethyl 7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylate (15.94 g, 35 mmol)]

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.90 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.14-2.28 (1H, m), 4.01 (2H, d, J=7.8 Hz), 5.15 (2H, s), 7.11-7.48 (12H, m), 7.66 (1H, d, J=1.8 Hz).

(4) 7-(Benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (9.31 g, 90.1%) as crystals.

[synthesized according to the method similar to that in Example 154(5) from 7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinecarboxylic acid (10.69 g, 25 mmol)]

Melting point 125-126°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{27}NO_3$ $0.5H_2O$

Calculated: C, 76.75; H, 6.68; N, 3.32.

1739

Found: C, 76.36; H, 6.46; N, 3.24.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.05 (1H, bs), 2.20-2.34 (1H, m), 4.25 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.46 (2H, d, J=3.6 Hz), 5.11 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.11 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.29-7.56 (10H, m), 7.91 (1H, d, J=2.6 Hz).

(5) 7-(Benzyloxy)-3-(chloromethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (7.44 g, 86.2%) as an oil.

[synthesized according to the method similar to that in Example 154(6) from 7-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (8.27 g, 20 mmol)]

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.16-2.31 (1H, m), 4.20 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.42 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.96 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.13-7.54 (11H, m), 8.01 (1H, d, J=2.8 Hz).

(6) 2-{[7-(Benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (8.74 g, 94.8%) as an amorphous solid.

[synthesized according to the method similar to that in Example 154(7) from 7-(benzyloxy)-3-(chloromethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (7.94 g, 17 mmol)]

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.17-2.31 (1H, m), 4.08 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.78 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.8, 9.0 Hz), 7.21-7.49 (10H, m), 7.66-7.78 (4H, m), 7.98 (1H, d, J=2.8 Hz).

(7) Tert-butyl [7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (7.56 g, 92.2%) as crystals.

[synthesized according to the method similar to that in Example 154(8) from 2-{[7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (8.68 g, 16 mmol)]

Melting point 181-182°C.

1738

Elemental analysis for $C_{32}H_{36}N_2O_4$
Calculated: C, 74.97; H, 7.08; N, 5.46.
Found: C, 74.94; H, 7.14; N, 5.31.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.43 (9H, s), 2.20-2.31 (1H, m), 4.08 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.19 ((2H, d, J=5.2 Hz), 4.55 (1H, bs), 5.16 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.24-7.55 (10H, m), 7.96 (1H, d, J=2.8 Hz).

(8) 3-(Aminomethyl)-7-(benzyloxy)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.21 g, 95.5%) as crystals.

[synthesized according to the method similar to that in Example 214(3) from tert-butyl [7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.26 g, 0.5 mmol)]
Melting point 242-243°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{29}N_2O_2Cl$
Calculated: C, 72.23; H, 6.51; N, 6.24.
Found: C, 71.99; H, 6.54; N, 6.05.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.19 (1H, m), 3.85 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.09 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.33-7.57 (11H, m), 7.85 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.58 (3H, bs).

Example 269

3-(Aminomethyl)-7-hydroxy-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride

(1) Tert-butyl (7-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (5.75 g, 97.3%) as crystals.

[synthesized according to the method similar to that in Example 154(9) from tert-butyl [7-(benzyloxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (7.14 g, 14 mmol)]
Melting point 232-233°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{30}N_2O_4$
Calculated: C, 71.07; H, 7.16; N, 6.63.

Found: C, 70.81; H, 7.22; N, 6.35.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.42 (9H, s), 2.21-2.35 (1H, m), 4.11 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.22 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.52 (1H, bs), 6.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.23-7.28 (2H, m), 7.44-7.55 (3H, m), 8.52 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.90 (1H, s).
(2) 3-(Aminomethyl)-7-hydroxy-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.17 g, 94.4%) as crystals.
[synthesized according to the method similar to that in Example 214(3) from tert-butyl (7-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.21 g, 0.5 mmol)]
Melting point 259-261°C.
Elemental analysis for $C_{20}H_{23}N_2O_2Cl$ $0.25H_2O$
Calculated: C, 66.11; H, 6.52; N, 7.71.
Found: C, 66.00; H, 6.51; N, 7.53.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.00-2.16 (1H, m), 3.85 (2H, s), 4.05 (2H, d, J=7.0 Hz), 6.76 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.35-7.39 (2H, m), 7.47-7.60 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.48 (3H, bs), 10.27 (1H, bs).

Example 270

3-(Aminomethyl)-7-ethoxy-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
(1) Tert-butyl (7-ethoxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.39 g, 86.7%) as crystals.
[synthesized according to the method similar to that in Example 154(10) from tert-butyl (7-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.42 g, 1 mmol) and 2-iodoethane (0.12 ml, 1.5 mmol)]
Melting point 163-164°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{34}N_2O_4$
Calculated: C, 71.97; H, 7.61; N, 6.22.
Found: C, 71.67; H, 7.41; N, 6.28.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.42 (9H, s),

1740
1730

1.44 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.19-2.35 (1H, m), 4.06-4.21 (6H, m), 4.48 (1H, bs), 6.88 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.7, 9.0 Hz), 7.23-7.27 (2H, m), 7.46-7.53 (3H, m), 7.86 (1H, d, J=2.6 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-7-ethoxy-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.18 g, 66.7%) as crystals.
[synthesized according to the method similar to that in Example 214(3) from tert-butyl (7-ethoxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.32 g, 0.7 mmol)]
Melting point 154-155°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{27}N_2O_2Cl$ $0.25H_2O$
Calculated: C, 67.51; H, 7.08; N, 7.16.
Found: C, 67.30; H, 7.04; N, 7.10.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.37 (3H, t, J=6.8 Hz), 2.01-2.19 (1H, m), 3.86 (2H, s), 4.07-4.20 (4H, m), 6.83 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.27 (1H, dd, J=2.8, 9.0 Hz), 7.37-7.41 (2H, m), 7.54-7.57 (3H, m), 7.73 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.53 (3H, s).

Example 271
3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-7-(2-methoxyethoxy)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride
(1) Tert-butyl [2-isobutyl-7-(2-methoxyethoxy)-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.34 g, 70.8%) as crystals.
[synthesized according to the method similar to that in Example 154(10) from tert-butyl (7-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.42 g, 1 mmol) and bromoethyl methyl ether (0.14 ml, 1.5 mmol)]
Melting point 124-125°C.
Elemental analysis for $C_{25}H_{36}N_2O_3$
Calculated: C, 69.98; H, 7.55; N, 5.83.
Found: C, 69.81; H, 7.37; N, 5.96.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.42 (9H, s), 2.19-2.35 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.74-3.80 (2H, m), 4.08

1741
1734

(2H, d, J=7.0 Hz), 4.19-4.27 (4H, m), 4.51 (1H, bs), 6.89 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.8, 8.6 Hz), 7.19-7.27 (2H, m), 7.47-7.52 (3H, m), 7.86 (1H, d, J=2.8 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-7-(2-methoxyethoxy)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone hydrochloride (0.21 g, 84.0%) as crystals.

[synthesized according to the method similar to that in Example 214(3) from tert-butyl [2-isobutyl-7-(2-methoxyethoxy)-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.28 g, 0.6 mmol)]

Melting point 148-149°C.

Elemental analysis for $C_{23}H_{29}N_2O_3Cl$ $0.5H_2O$

Calculated: C, 64.85; H, 7.10; N, 6.58.

Found: C, 65.25; H, 7.21; N, 6.73.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.2 Hz), 1.99-2.21 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.63-3.69 (2H, m), 3,86 (2H, s), 4.07-4.10 (2H, m), 4.22 (2H, s), 6.84 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.28-7.40 (3H, m), 7.54-7.62 (3H, m), 7.74 (1H, s), 8.56 (3H, s).

Example 272

2-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-7-isoquinolinyl]oxy}acetamide hydrochloride

(1) Tert-butyl [7-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.19 g, 40.4%) as crystals.

[synthesized according to the method similar to that in Example 154(10) from tert-butyl (7-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.42 g, 1 mmol) and 2-iodoacetamide (0.27 g, 1.5 mmol)]

Melting point 211-212°C.

Elemental analysis for $C_{27}H_{33}N_3O_3$

Calculated: C, 67.62; H, 6.94; N, 8.76.

Found: C, 67.38; H, 6.69; N, 8.87.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.18-2.34 (1H, m), 4.08 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.20 (2H, d,

1742
1732

J=5.4 Hz), 4.51 (1H, bs), 4.58 (2H, s), 5.86 (1H, bs), 6.57 (1H, bs), 6.94 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.23-7.27 (2H, m), 7.49-7.52 (3H, m), 7.90 (1H, s).

(2) 2-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-7-isoquinolinyl]oxy}acetamide hydrochloride (0.11 g, 91.2%) as crystals. [synthesized according to the method similar to that in Example 214(3) from tert-butyl [7-(2-amino-2-oxoethoxy)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.14 g, 0.3 mmol)] Melting point 244-245°C.
Elemental analysis for $C_{22}H_{26}N_3O_3Cl$ $1.75H_2O$
Calculated: C, 59.06; H, 6.65; N, 9.39.
Found: C, 59.21; H, 6.52; N, 9.33.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.99-2.19 (1H, m), 3.85 (2H, d, J=4.2 Hz), 4.09 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.58 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.36-7.41 (2H, m), 7.56-7.60 (3H, m), 7.69 (1H, bs), 7.72 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.64 (3H, s).

Example 273

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-7-isoquinolinecarboxamide hydrochloride

(1) Tert-butyl (2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-7-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (5.01 g, 90.4%) as an amorphous solid. [synthesized according to the method similar to that in Example 155(1) from tert-butyl (7-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (4.22 g, 10 mmol)]

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.20-2.29 (1H, m), 4.09 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.23 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.46 (1H, bs), 7.06 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.22-7.27 (2H, m), 7.36 (1H, dd, J=2.7, 9.0 Hz), 7.42-7.56 (3H, m), 8.34 (1H, d, J=2.7 Hz).

(2) Methyl 3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-7-

1743
1733

isoquinolinecarboxylate (3.11 g, 74.4%) as crystals. [synthesized according to the method similar to that in Example 155(2) from tert-butyl (2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-7-trifluoromethanesulfonyloxy-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (4.99 g, 9 mmol)]
Melting point 134-135°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{32}N_2O_5$
Calculated: C, 69.81; H, 6.94; N, 6.03.
Found: C, 69.46; H, 7.04; N, 5.81.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.05-2.28 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.10 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.22 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.61 (1H, bs), 6.98 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 7.46-7.57 (3H, m), 8.02 (1H, dd, J=1.8, 8.7 Hz), 9.10 (1H, d, J=1.8 Hz).

(3) 3-{[(Tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-7-isoquinolinecarboxylic acid (2.49 g, 92.2%) as crystals. [synthesized according to the method similar to that in Example 155(3) from methyl 3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-7-isoquinolinecarboxylate (2.79 g, 6 mmol)]
Melting point 246°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{30}N_2O_5$ $0.25H_2O$
Calculated: C, 68.62; H, 6.76; N, 6.16.
Found: C, 68.88; H, 6.83; N, 5.87.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.12-2.26 (1H, m), 3.91 (2H, d, J=6.6 Hz), 3.99 (2H, d, J=4.2 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.34 (1H, bs), 7.39-7.42 (2H, m), 7.46-7.56 (3H, m), 8.09 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 8.87 (1H, d, J=2.0 Hz).

(4) Tert-butyl [7-(aminocarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.86 g, 95.6%) as crystals. [synthesized according to the method similar to that in Example 155(4) from 3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-7-isoquinolinecarboxylic acid (0.90 g, 2

1744
~~1757~~

mmol)]
Melting point 232-233°C.
Elemental analysis for $C_{26}H_{31}N_3O_4$ $0.5H_2O$
Calculated: C, 68.10; H, 7.03; N, 9.16.
Found: C, 68.31; H, 7.07; N, 8.75.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.10-2.24 (1H, m), 4.08 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.22 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.76 (1H, bs), 5.96 (1H, bs), 6.74 (1H, bs), 7.02 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.25-7.30 (2H, m), 7.45-7.56 (3H, m), 8.05 (1H, dd, J=1.4, 8.6 Hz), 8.78 (1H, d, J=1.4 Hz).
(5) 3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-7-isoquinolinecarboxamide hydrochloride (0.18 g, 94.7%) as crystals. [synthesized according to the method similar to that in Example 155(5) from tert-butyl [7-(aminocarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.23 g, 0.5 mmol)]
Melting point 254-256°C.
Elemental analysis for $C_{21}H_{24}N_3O_2Cl$ H_2O
Calculated: C, 63.87; H, 6.38; N, 10.64.
Found: C, 63.76; H, 6.29; N, 10.30.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.94 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.04-2.19 (1H, m), 3.89 (2H, d, J=4.4 Hz), 4.13 (2H, d, J=7.0 Hz), 6.94 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.37-7.44 (2H, m), 7.54-7.64 (4H, m), 8.16 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 8.30 (1H, bs), 8.67 (3H, bs), 8.85 (1H, d, J=1.8 Hz).

Example 274

3-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]propanamide hydrochloride
(1) A suspension of ethyl (E)-3-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-2-propenoate (0.90g, 1.8 mmol) and 5% palladium carbon (0.5 g) in ethanol (10 ml) and tetrahydrofuran (10 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 2 h. The catalyst was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel

1745

column chromatography to give ethyl 3-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)propanoate (0.82 g, 90.1%) as an amorphous solid.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.19 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.42 (9H, s), 2.18-2.29 (1H, m), 2.51 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.01-4.12 (4H, m), 4.19 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.40 (1H, bs), 6.74 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.21-7.26 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.46-7.53 (3H, m), 8.39 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) To a solution of ethyl 3-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)propanoate (0.61g, 1.2 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) and ethanol (5 ml) was added 1N sodium hydroxide solution (3 ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting crystals were recrystallized from ethyl acetate - diisopropyl ether to give 3-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)propanoic acid (0.52 g, 91.2%) as crystals.

Melting point 182-183°C.

Elemental analysis for $C_{28}H_{34}N_2O_5$

Calculated: C, 70.12; H, 7.36; N, 5.84.

Found: C, 70.21; H, 7.55; N, 5.68.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.42 (9H, s), 2.15-2.27 (1H, m), 2.58 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.06 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.19 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.53 (1H, bs), 6.76 (1H, s), 7.22-7.25 (2H, m), 7.31 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.46-7.52 (3H, m), 8.37 (1H, d, J=8.8 Hz).

(3) A solution of 3-(3-{[(tert-

1746
1736

butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)propanoic acid (0.33 g, 0.7 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.27 g, 1.4 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.21 g, 1.4 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 2 h. The resulting reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [6-(3-amino-3-oxopropyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.31 g, 93.9%) as crystals.

Melting point 239-240°C.

Elemental analysis for $C_{28}H_{33}N_3O_4$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 69.76; H, 7.42; N, 8.72.

Found: C, 69.54; H, 7.41; N, 8.58.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.42 (9H, s), 2.13-2.29 (1H, m), 2.43 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 4.05 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.19 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.54 (1H, bs), 5.42 (2H, bs), 6.75 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.21-7.30 (3H, m), 7.21-7.30 (3H, m), 7.46-7.57 (3H, m), 8.33-8.37 (1H, m).

(4) 3-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]propanamide hydrochloride (0.20 g, 95.3%) as crystals. [synthesized according to the method similar to that in Example 214(3) from tert-butyl [6-(3-amino-3-oxopropyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.24 g, 0.5 mmol)]

Melting point 186-187°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.02-2.16 (1H, m), 2.26 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.76 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.86 (2H, s), 4.08 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.75 (1H, bs), 7.29

1747
4737

(1H, bs), 7.38-7.40 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.55-7.59 (3H, m), 8.25 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.57 (3H, bs).

Example 275

2-(2-{[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy}ethyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride

To a solution of tert-butyl (4-butoxy-6-hydroxy-2-isobutyl-1-oxo-4-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (2.09 g, 5 mmol), N-(2-hydroxyethyl)phthalimide (1.15 g, 6 mmol) and tri-n-butylphosphine (2.5 ml, 10 mmol) in tetrahydrofuran (30 ml) was added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (2.52 g, 10 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography. The resulting crystals were dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from methanol - diisopropyl ether to give 2-(2-{[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]oxy}ethyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride (0.14 g, 93.3%) as crystals.

Melting point 176-177°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.86 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46-1.64 (2H, m), 1.77-2.06 (3H, m), 3.88-3.94 (4H, m), 4.04 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.15 (2H, s), 4.41 (2H, t, J=5.5 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.82-7.92 (4H, m), 8.15 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.53 (3H, bs).

Example 276

3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]propanamide hydrochloride

(1) Ethyl 3-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-4-

1748
1733

butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)propanoate (0.68 g, 88.3%) as an oil.
[synthesized according to the method similar to that in Example 274(1) from ethyl (E)-3-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-2-propenoate (0.77 g, 1.5 mmol)]
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.24 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.45 (9H, s), 1.49-1.68 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.11 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.86 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.10 (2H, bs), 4.14 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.58 (2H, s), 4.62 (1H, bs), 7.35 (1H, dd, J=1.6, 8.2 Hz), 7.51 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.4 Hz).
(2) 3-(3-{[(Tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)propanoic acid (0.40 g, 90.9%) as crystals.
[synthesized according to the method similar to that in Example 274(2) from ethyl 3-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)propanoate (0.46g, 0.9 mmol)]
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.98 (9H, s), 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.46-1.67 (2H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.11 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.84 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.57 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.75 (1H, bs), 7.34 (1H, dd, J=1.6, 8.5 Hz), 7.52 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.5 Hz).
(3) Tert-butyl [6-(3-amino-3-oxopropyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.19 g, 86.4%) as crystals.
[synthesized according to the method similar to that in Example 274(3) from 3-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)propanoic acid (0.22 g, 0.45

1749

1739

mmol)]
Melting point 87-88°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{41}N_3O_5$
Calculated: C, 66.50; H, 8.47; N, 8.62.
Found: C, 66.25; H, 8.35; N, 8.54.
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.52-1.72 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.60 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.13 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.86 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.56 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.73 (1H, bs), 5.50 (2H, bs), 7.32 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.52 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=8.2 Hz).
(4) 3-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]propanamide hydrochloride (0.11 g, 91.7%) as crystals. [synthesized according to the method similar to that in Example 274(4) from tert-butyl [6-(3-amino-3-oxopropyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.14 g, 0.3 mmol)]
Melting point 151-153°C.
Elemental analysis for $C_{27}H_{41}N_3O_5Cl$
Calculated: C, 66.50; H, 8.47; N, 8.62.
Found: C, 66.25; H, 8.35; N, 8.54.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.51-1.62 (2H, m), 1.78-1.91 (2H, m), 2.46 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.00 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.93 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.08 (2H, bs), 4.23 (2H, d, J=4.0 Hz), 6.82 (1H, bs), 7.44 (1H, bs), 7.47 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.58 (1H, s), 8.17 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.53 (3H, bs).

Example 277

[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]acetonitrile hydrochloride
(1) To a solution of p-toluenesulfonylmetyl isocyanide (0.94 g, 4.8 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (20 ml) were added potassium t-butoxide (0.90 g, 8 mmol) and tert-butyl (4-butoxy-6-formyl-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (1.78 g, 4 mmol) at -

1750
1440

70°C, and the mixture was stirred at -70°C for 1 h. To the mixture was added methanol (30 ml), and the mixture was refluxed for 30 min. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give tert-butyl [4-butoxy-6-(cyanomethyl)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.66 g, 36.3%) as an amorphous solid.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.00 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.51-1.66 (2H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.92 (2H, s), 4.18 (2H, bs), 4.58 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.72 (1H, bs), 7.40 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.70 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.40 (1H, d, J=8.4 Hz).

(2) [3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]acetonitrile hydrochloride (0.10 g, 90.9%) as crystals [synthesized according to the method similar to that in Example 214(3) from tert-butyl [4-butoxy-6-(cyanomethyl)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.14 g, 0.3 mmol)].

Melting point 169-171°C.

Elemental analysis for $C_{21}H_{30}N_3O_2Cl$ $0.25H_2O$

Calculated: C, 63.62; H, 7.73; N, 10.60.

Found: C, 63.70; H, 7.85; N, 10.59.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.52-1.63 (2H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 3.94 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.26 (2H, bs), 4.33 (2H, s), 7.57 (1H, dd, J=1.4, 8.0 Hz), 7.78 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.54 (3H, bs).

Example 278

2-[3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]acetamide hydrochloride

(1) To a solution of tert-butyl [4-butoxy-6-(cyanomethyl)-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-

1751
4707

isoquinolinyl]methylcarbamate (0.45g, 1 mmol) in ethanol (20 ml) was added a solution of potassium hydroxide (0.40 g, 10 mmol) in water (5 ml). The mixture was refluxed for 10h. The reaction mixture was poured into water, acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give crude amorphous solid. A solution of the amorphous solid, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.19 g, 1 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.15 g, 1 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred for 2h at room temperature. The resulting reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to give tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.13 g, 54.2%) as crystals.

Melting point 197-198°C.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.99 (9H, s), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.46-1.64 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.87 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.14 (2H, bs), 4.57 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.71 (1H, bs), 5.47 (1H, bs), 5.54 (1H, bs), 7.40 (1H, dd, J=1.4, 8.0 Hz), 7.60 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.0 Hz).

(2) Tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (95 mg, 0.2 mmol) was dissolved in a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml). The solution was stirred at room temperature for 2h. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from methanol - diisopropyl ether to give 2-[3-(aminomethyl)-

1752
1142

4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]acetamide hydrochloride (75 mg, 91.5%) as crystals.

Melting point 163-165°C.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 0.90 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.52-1.59 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.93 (2H, s), 4.02 (2H, bs), 4.24 (2H, s), 7.03 (1H, bs), 7.50 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.67 (1H, s), 7.69 (1H, bs), 8.20 (1H, d, J=8.5 Hz).

Example 279

[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]acetonitrile hydrochloride

(1) To a mixture of tert-butyl [6-(hydroxymethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.33 g, 0.75 mmol), triethylamine (0.18 mL, 1.1 mmol), N,N,N',N'-tetramethyletylenediamine (0.011 mL, 0.075 mmol), toluene (6 mL) and tetrahydrofuran (6 mL) was added dropwise a solution of methanesulfonyl chloride (0.088 mL, 1.1 mmol) in toluene (4 mL) under ice-cooling. The mixture was stirred under ice-cooling for 30 min, the reaction mixture was poured into 0.1N hydrochloric acid (50 mL) and extracted with ethyl acetate (50 mL). The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give (3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)methyl methanesulfonate (0.39 g, 100 %) as colorless powder.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J= 7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 2.15-2.30 (1H, m), 2.91 (3H, s), 4.09 (2H, d, J= 7.0 Hz), 4.22 (2H, d, J= 6.0 Hz), 4.45 (1H, br), 5.18 (2H, s), 6.93 (1H, d, J= 1.0 Hz), 7.15-7.30 (2H, m), 7.45-7.60 (4H, m), 8.51 (1H, d, J= 8.6 Hz).

(2)To a mixture of (3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-

1753
1743

1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)methyl methanesulfonate (0.39 g, 0.75 mmol) in acetonitrile (5 mL) and tetrahydrofuran (4 mL) were added trimethylsilyl cyanide (0.15 mL, 1.1 mmol) and a solution of 1.0 M tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (1.1 mL), and then the mixture was stirred at 80°C for 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate= 5:2 (v/v)) to give tert-butyl [6-(cyanomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.25 g, 75%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01 (6H, d, J= 6.8 Hz), 1.43 (9H, s), 2.15-2.30 (1H, m), 3.71 (2H, s), 4.09 (2H, d, J= 6.8 Hz), 4.21 (2H, d, J= 5.4 Hz), 4.46 (1H, br), 6.86 (1H, d, J= 1.8 Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J= 1.8, 8.4 Hz), 7.50-7.60 (3H, m), 8.49 (1H, d, J= 8.4 Hz).

(3) To a solution of tert-butyl [6-(cyanomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.13 g, 0.29 mmol) in ethyl acetate (4 mL) was added a 4N hydrogen chloride ethyl acetate solution (1 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from diisopropyl ether and washed with diisopropyl ether (5 mL X 2) to give [3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]acetonitrile hydrochloride (0.096 g, 88%) as a pale yellow powder.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.95-2.20 (1H, m), 3.87 (2H, bs), 4.06 (2H, d, J= 5.4 Hz), 4.13 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 8.36 (1H, d, J= 8.0 Hz), 8.43 (3H, bs).

Melting point : 142-144°C

Example 280

N-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-

dihydro-6-isoquinolinyl]-N'-methoxyurea hydrochloride (1) To a solution of 3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-6-carboxylic acid (0.15 g, 0.33 mmol) in N,N-dimethylformamide (5 mL) was added diphenylphosphoryl azide (0.09 mL, 0.40 mmol) and triethylamine (0.056 mL, 0.40 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water (50 mL) and extracted with ethyl acetate (30 mL X 2). The organic layers were combined, washed with water (50 mL) and brine (20 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (20 mL), and the solution was refluxed for 1 h. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, and a mixture of O-methylhydroxyamine hydrochloride (0.088 g, 0.40 mmol) and triethylamine (0.056 mL, 0.40 mmol) in N,N-dimethylformamide (2 mL) was added thereto. The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and then poured into water (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with 0.1M aqueous citric acid solution (20 mL) and brine (10 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate= 1:1 (v/v)) to give tert-butyl (2-isobutyl-6-{[(methoxyamino)carbonyl]amino}-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.13 g, 81%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J= 6.9 Hz), 1.43 (9H, s), 2.20-2.35 (1H, m), 3.74 (3H, d, J= 0.6 Hz), 4.05 (2H, d, J= 6.9 Hz), 4.19 (2H, d, J= 5.5 Hz), 4.59 (1H, br), 6.95 (1H, bs), 7.22 (1H, br), 7.25-7.30 (3H, m), 7.45-7.70 (4H, m), 8.40 (1H, d, J= 8.7 Hz).

(2) N-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-N'-methoxyurea hydrochloride (0.049 g, 46%) as a pale yellow powder[synthesized according to the method similar to that in Example 279 (3) from tert-butyl (2-isobutyl-6-{[(methoxyamino)carbonyl]amino}-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.12 g, 0.25 mmol)]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J= 6.6 Hz), 2.00-2.20 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.83 (2H, bs), 4.02 (2H, d, J= 6.6 Hz), 7.25 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.30-7.40 (2H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.82 (1H, dd, J= 1.8, 8.8 Hz), 8.21 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.39 (3H, bs), 9.29 (1H, s), 9.60 (1H, s).

Melting point : 297-299°C

Example 281

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarbohydrazide dihydrochloride

(1) A mixture of methyl 3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-6-carboxylate (0.12 g, 0.27 mmol) and hydrazine monohydrate (0.65 mL, 13 mmol) in methanol (6 mL) was stirred in a sealed tube at 75°C for 2 h. The reaction mixture was concentrated, and the residue was recrystallized from water - methanol to give tert-butyl [6-(hydrazinocarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.12 g, 96%) as colorless crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J= 7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.48 (3H, br), 4.08 (2H, d, J= 7.0 Hz), 4.20 (2H, d, J= 5.2 Hz), 4.70 (1H, br), 7.20-7.30 (3H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.69 (1H, d, J= 5.4 Hz), 8.43 (1H, d, J= 8.6 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarbohydrazide dihydrochloride (0.095 g, 95%) as a pale yellow powder.

1756

[synthesized according to the method similar to that in Example 279 (3) from tert-butyl [6-(hydrazinocarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.11 g, 0.29 mmol)]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J= 6.6 Hz), 2.00-2.20 (1H, m), 3.88 (2H, bs), 4.09 (2H, d, J= 7.0 Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 8.00 (1H, dm, J= 8.4 Hz), 8.45 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.56 (3H, bs), 11.62 (1H, bs).

Melting point : 291-292°C

Example 282

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone

(1) A mixture of tert-butyl [6-(hydrazinocarbonyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.23 g, 0.50 mmol) and trimethyl orthoacetate (2.0 mL, 11 mmol) in 1-butanol (10 mL) was refluxed for 20 min. To the reaction mixture was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (0.075 mL, 0.50 mmol), and then the mixture was refluxed for 1h. The resulting reaction mixture was neutralized with acetic acid (0.040 mL, 0.70 mmol) and concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between water (10 mL) and ethyl acetate (30 mL). The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate= 2:1 (v/v)) to give tert-butyl [2-isobutyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.22 g, 91%) as crystals.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, d, J= 7.2 Hz), 1.43 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 2.57 (3H, s), 4.10 (2H, d, J= 7.2 Hz), 4.22 (2H, d, J= 5.4 Hz), 4.57 (1H, br), 7.20-7.35 (2H, m), 7.50-7.65 (4H, m), 8.05 (1H, dm, J= 8.4 Hz), 8.58 (1H, dd, J= 1.4, 8.4 Hz).

1757
~~1777~~

(2) A mixture of tert-butyl [2-isobutyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.20 g, 0.41 mmol) and 4N hydrogen chloride ethyl acetate solution (4 mL) was stirred for 17h at room temperature. The reaction mixture was concentrated, the residue was washed with diisopropyl ether (5 mL X 2) to give a pale yellow powder. The powder was added to aqueous saturated sodium hydrogencarbonate (30 mL), the resulting mixture was extracted with ethyl acetate-tetrahydrofuran (1:1, v/v, 50 mL X 2). The organic layers were combined, washed with brine (25 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:methanol= 20:1 (v/v)) and recrystallized from n-hexane-ethyl acetate to give 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone (0.11 g, 72%) as pale yellow crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, d, J= 6.6 Hz), 2.15-2.40 (1H, m), 2.57 (3H, s), 3.69 (2H, bs), 4.24 (2H, d, J= 7.4 Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.62 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.05 (1H, dd, J= 1.6, 8.4 Hz), 8.59 (1H, d, J=8.4 Hz).

Melting point : 179-181°C

Example 283

2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]acetamide hydrochloride

(1) A mixture of tert-butyl [6-(cyanomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.13 g, 0.29 mmol), 2N potassium hydroxide solution (5 mL) and ethanol (5 mL) was refluxed for 4 h. The reaction mixture was diluted with 0.1N sodium hydroxide solution (100 mL) and washed with ethyl acetate (20 mL X 2). The aqueous layer was separated, acidified with 1N hydrochloric acid and

1758

extracted with ethyl acetate (100 mL X 2). The organic layers were combined, washed with brine (20 mL), saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (50 mL) and brine (50 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give (3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)acetic acid (0.36 g, 87%) as a pale yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.42 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 3.60 (2H, s), 3.95-4.25 (4H, m), 4.48 (1H, br), 6.81 (1H, d, J= 1.2 Hz), 7.10-7.30 (3H, m), 7.38 (1H, d, J= 7.5 Hz), 7.45-7.55 (2H, m), 8.40 (1H, dm, J= 7.5 Hz).

(2) A mixture of (3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)acetic acid (0.15 g, 0.32 mmol), 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.074 g, 0.48 mmol) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.093 g, 0.48 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at room temperature for 17 h. The reaction mixture was poured into 0.1N aqueous citric acid solution (50 mL) and extracted with ethyl acetate (25 mL X 2). The organic layers were combined, washed with 0.1N aqueous citric acid solution (50 mL), saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (50 mL) and brine (50 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate) to give tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.12 g, 81%) as colorless crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.42 (9H, s), 2.15-2.30 (1H, m), 3.54 (2H, s), 4.00-4.25 (4H, m), 4.44 (1H, br), 5.31 (2H, br), 6.82 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.35-7.55 (4H, m), 8.46 (1H, dm, J= 8.0 Hz).

(3) 2-[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]acetamide hydrochloride (0.090 g, 90%) as pale yellow crystals.

[synthesized according to the method similar to that in Example 279 (3) from tert-butyl [6-(2-amino-2-oxoethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.11 g, 0.25 mmol)]

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.00 (6H, d, J= 6.6 Hz), 2.10-2.30 (1H, m), 3.52 (2H, s), 4.05-4.20 (4H, m), 7.00 (1H, d, J= 1.2 Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.65 (5H, m), 8.37 (1H, d, J= 8.0 Hz).

Melting point : 231-233°C

Example 284

2-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride

(1) To a solution of (3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)methyl methanesulfonate (1.1 g, 2.11 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 mL) was added potassium phthalimide (0.47 g, 2.5 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 17 h. The reaction mixture was poured into water (200 mL) and extracted with ethyl acetate (100 mL X 2). The organic layers were combined, washed with 0.2N hydrochloric acid (100 mL), saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (50 mL) and brine (50 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate= 5:2 (v/v)) to give tert-butyl {6-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.99 g, 84%) as colorless crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.42 (9H, s), 2.10-2.30 (1H, m), 4.05 (2H, d, J= 7.4 Hz), 4.20 (2H, d,

1760

J= 7.4 Hz), 4.42 (1H, br), 4.80 (2H, s), 6.90 (1H, d, J= 1.2 Hz), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (4H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.75-7.85 (2H, m), 8.40 (1H, d, J= 8.0 Hz).

(2) 2-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]methyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione hydrochloride (0.10 g, 100%) as a colorless powder.

[synthesized according to the method similar to that in Example 279 (3) from tert-butyl {6-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.11 g, 0.20 mmol)]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.90 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.95-2.20 (1H, m), 3.87 (2H, bs), 4.04 (2H, d, J= 5.4 Hz), 4.77 (2H, s), 6.65-6.75 (1H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.52 (1H, dm, J= 8.2 Hz), 7.87 (4H, s), 8.29 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.31 (3H, bs).

Melting point : 196-199°C

Example 285

N-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]methyl}acetamide hydrochloride

(1) A mixture of tert-butyl {6-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-3-yl}methylcarbamate (0.85 g, 1.5 mmol) and hydrazine monohydrate (0.6 mL, 12 mmol) in ethanol (20 mL) and tetrahydrofuran (10 mL) was stirred at room temperature for 17 h. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated. After the residue was dissolved in ethyl acetate (50 mL), the solution was filtrated to remove insoluble material. The filtrate was concentrated to give tert-butyl [6-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.82 g) as a crude pale yellow oil. To a solution of the crude oil (0.16 g) in tetrahydrofuran (2 mL) was added acetic anhydride (0.034 mL, 0.36 mmol), and then the mixture was stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was washed

1761

with water (4 mL) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate= 4:1 (v/v)) to give tert-butyl {6-[(acetylamino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.090 g, 63%) as a pale yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 1.96 (3H, s), 2.25-2.35 (1H, m), 4.06 (2H, d, J= 7.6 Hz), 4.19 (2H, d, J= 5.4 Hz), 4.38 (2H, d, J= 6.6 Hz), 4.59 (1H, br), 5.84 (1H, br), 6.76 (1H, m), 7.20-7.55 (6H, m), 8.38 (1H, dm, J= 8.4 Hz).

(2) N-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]methyl}acetamide hydrochloride (0.068 g, 96%) as a pale yellow powder.

[synthesized according to the method similar to that in Example 279 (3) from tert-butyl {6-[(acetylamino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.082 g, 0.17 mmol)]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.75 (3H, s), 1.95-2.20 (1H, m), 3.87 (2H, bs), 4.04 (2H, d, J= 6.6 Hz), 4.20 (2H, d, J= 6.6 Hz), 6.73 (1H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J= 1.6, 8.4 Hz), 7.50-7.60 (3H, m), 8.28 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.30-8.45 (4H, m).

Melting point : 134-139°C

Example 286

N-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]methyl}-2-methylpropanamide hydrochloride

(1) To a solution of crude tert-butyl [6-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.16 g) (Example 285) in tetrahydrofuran (2 mL) was added isobutyryl chloride (0.038 mL, 0.36 mmol) and triethylamine (0.050 mL, 0.36 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was washed with water (4

1762
1752

mL) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate= 4:1 (v/v)) to give tert-butyl {2-isobutyl-6-[(isobutyrylamino)methyl]-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.11 g, 75%) as a pale yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.07 (6H, d, J= 7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 2.15-2.35 (2H, m), 4.06 (2H, d, J= 7.2 Hz), 4.20 (2H, d, J= 5.4 Hz), 4.41 (2H, d, J= 6.2 Hz), 4.58 (1H, br), 5.79 (1H, br), 6.77 (1H, d, J= 1.2 Hz), 7.20-7.60 (6H, m), 8.38 (1H, dm, J= 8.2 Hz).

(2) N-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]methyl}-2-methylpropanamide hydrochloride (0.091 g, 98%) as a pale yellow powder: [synthesized according to the method similar to that in Example 279 (3) from tert-butyl {2-isobutyl-6-[(isobutyrylamino)methyl]-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.11 g; 0.21 mmol)]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.86 (6H, d, J= 6.6 Hz), 0.91 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.95-2.35 (2H, m), 3.84 (2H, bs), 4.06 (2H, d, J= 7.0 Hz), 4.24 (2H, d, J= 5.8 Hz), 6.75 (1H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J= 1.0, 8.4 Hz), 7.45-7.60 (3H, m), 8.27 (1H, bs), 8.27 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.52 (3H, bs).

Melting point : 189-191°C

Example 287

Ethyl [3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]methylcarbamate hydrochloride

(1) To a solution of crude tert-butyl [6-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.16 g) (Example 285) in tetrahydrofuran (2 mL) were added ethyl chloroformate (0.035 mL, 0.36 mmol) and triethylamine (0.050 mL, 0.36 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was washed with water (4 mL) and concentrated. The residue was purified by silica

1763
1753

gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate= 4:1 (v/v)) to give ethyl (3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.13 g, 87%) as pale yellow powder.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.21 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.42 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 4.07 (2H, d, J= 7.8 Hz), 4.09 (2H, q, J= 7.0 Hz), 4.19 (2H, d, J= 7.4 Hz), 4.31 (2H, d, J= 6.6 Hz), 4.49 (1H, br), 4.96 (1H, br), 6.79 (1H, s), 7.20-7.55 (6H, m), 8.42 (1H, d, J= 8.4 Hz).

(2) Ethyl [3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]methylcarbamate hydrochloride (0.092 g, 88%) as a colorless powder.

[synthesized according to the method similar to that in Example 279 (3) from ethyl (3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.12 g, 0.24 mmol)]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.11 (3H, t, J= 7.4 Hz), 2.00-2.20 (1H, m), 3.86 (2H, bs), 3.91 (2H, q, J= 7.4 Hz), 4.07 (2H, d, J= 7.8 Hz), 4.13 (2H, d, J= 6.0 Hz), 6.77 (1H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J= 1.6, 8.2 Hz), 7.50-7.60 (3H, m), 7.64 (1H, d, J= 6.0 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.55 (3H, bs).

Melting point : 184-187°C

Example 288

N-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]methyl}methanesulfonamide hydrochloride

(1) To a solution of crude tert-butyl [6-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.16 g) (Example 285) in tetrahydrofuran (2 mL) was added methanesulfonyl chloride (0.028 mL, 0.36 mmol) and triethylamine (0.050 mL, 0.36 mmol), and the mixture was stirred at room

1764

temperature for 4 h. The reaction mixture was washed with water (4 mL) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate= 2:1 (v/v)) to give tert-butyl (2-isobutyl-6-{[(methylsulfonyl)amino]methyl}-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.13 g, 84%) as a pale yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 2.80 (3H, s), 4.07 (2H, d, J= 7.2 Hz), 4.20 (2H, d, J= 5.8 Hz), 4.29 (2H, d, J= 6.6 Hz), 4.52 (1H, br), 4.71 (1H, bt, J= 5.8 Hz), 6.86 (1H, d, J= 1.2 Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J= 1.6 8.0 Hz), 7.45-7.60 (3H, m), 8.44 (1H, d, J= 8.0 Hz).

(2) N-{[3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]methyl}methanesulfonamide hydrochloride (0.097 g, 100%) as a pale yellow powder.

[synthesized according to the method similar to that in Example 279 (3) from tert-butyl (2-isobutyl-6-{[(methylsulfonyl)amino]methyl}-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.11 g, 0.21 mmol)]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.95-2.20 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.86 (2H, bs), 4.07 (2H, d, J= 7.0 Hz), 4.14 (2H, d, J= 6.2 Hz), 6.88 (1H, s), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.65 (4H, m), 7.63 (1H, t, J= 6.2 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.55 (3H, bs).

Melting point : 117-120°C

Example 289

3,6-Bis(aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride

(1) To a solution of crude tert-butyl [6-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl]methylcarbamate (0.16 g)(Example 286) in tetrahydrofuran (2 mL) was added di-t-butyl dicarbonate (0.086 mL, 0.36 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was

washed with water (4 mL) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate= 4:1 (v/v)) to give tert-butyl (3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.14 g, 93%) as a colorless powder.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 1.42 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 4.07 (2H, d, J= 7.4 Hz), 4.19 (2H, d, J= 6.6 Hz), 4.26 (2H, d, J= 6.6 Hz), 4.45 (1H, br), 4.81 (1H, br), 6.81 (1H, d, J= 1.1 Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 8.42 (1H, d, J= 8.0 Hz).

(2) 3,6-Bis(aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride (0.080 g, 76%) as colorless powder. [synthesized according to the method similar to that in Example 279 (3) from tert-butyl (3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)methylcarbamate (0.14 g, 0.26 mmol)]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.95-2.20 (1H, m), 3.85 (2H, bs), 4.01 (2H, bs), 4.10 (2H, d, J= 6.6 Hz), 7.02 (1H, d, J= 1.0 Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.72 (1H, dm, J= 8.4 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.45 (3H, bs), 8.62 (3H, bs).

Melting point : 282-285°C

Example 290

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-6-[5-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride

(1) A mixture of ethyl trifluoroacetate (0.038 mL, 0.31 mmol) and hydrazine monohydrate (0.026 mL, 0.50 mmol) in tetrahydrofuran (3 mL) was refluxed in a sealed tube for 1 h, the reaction was allowed to cool to room temperature. To the mixture were added tert-butyl {6-[amino(imino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate diacetate (0.14

1766

g, 0.25 mmol) and sodium hydroxide (0.027 g, 0.55 mmol), and the resulting mixture was refluxed for 3 h. The reaction mixture was partitioned between water (10 mL) and ethyl acetate (30 mL). The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate= 3:1 (v/v)) to give tert-butyl {2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-6-[5-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.074 g, 55%) as a colorless powder.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.10-2.35 (1H, m), 4.08 (2H, d, J= 7.4 Hz), 4.18 (2H, d, J= 5.2 Hz), 4.71 (1H, br), 7.20-7.30 (3H, m), 7.35-7.50 (4H, m), 8.02 (1H, dd, J= 1.6, 8.6 Hz), 8.46 (1H, d, J= 8.6 Hz).

(2) 3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-6-[5-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-1(2H)-isoquinolinone dihydrochloride (0.063 g, 100%) as yellow crystals.

[synthesized according to the method similar to that in Example 279 (3) from tert-butyl {2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-6-[5-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.065 g, 0.12 mmol)]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.94 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.72 (1H, br), 2.05-2.20 (1H, m), 3.88 (2H, bs), 4.09 (2H, d, J= 7.2 Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 7.55-7.70 (4H, m), 8.23 (1H, dd, J= 1.6, 8.4 Hz), 8.50 (3H, bs), 8.52 (1H, d, J=8.4 Hz).

Melting point : 140-143°C

Example 291

3-(Aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamidine dihydrochloride

This compound was synthesized according to the method

1767

similar to that in Example 279 (3) from tert-butyl {6-[amino(imino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate diacetate.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J= 6.6 Hz), 2.00-2.20 (1H, m), 3.90 (2H, bs), 4.12 (2H, d, J= 7.0 Hz), 7.24 (1H, d, J= 1.6 Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.86 (1H, dd, J= 1.6, 8.4 Hz), 8.49 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.69 (3H, bs), 9.26 (2H, bs), 9.52 (2H, bs).
Melting point : 171-173°C

Example 292

Methyl 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1H-imidazole-4-carboxylate dihydrochloride

(1) To a mixture of tert-butyl {6-[amino(hydroxyimino)-methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.47 g, 1.0 mmol) and triethylamine (0.17 mL, 1.2 mmol) in ethyl acetate (10 mL) was added methylpropionate (0.10 g, 1.2 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 17 h. The reaction mixture was poured into water (5 mL), and the organic layer was separated. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. To the residue was added p-xylene (10 mL), the mixture was refluxed for 40 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL), and the solution was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate= 1:1 (v/v)) to give methyl 2-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-1H-imidazole-4-carboxylate (0.22 g, 42%) as an orange powder.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.53 (9H, s), 2.00-2.25 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.00-4.25 (4H, m), 6.37 (1H, br), 7.15-7.25 (1H, m), 7.25-7.55 (7H, m), 7.82 (1H,

1768

dm, J= 8.4 Hz), 8.23 (1H, d, J= 8.4 Hz).

(2) A solution of methyl 2-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-1H-imidazole-4-carboxylate (0.10 g, 0.19 mmol) in trifluoroacetic acid (3 mL) was stirred at room temperature for 5 min. The reaction mixture was concentrated, and purified by HPLC. The desired fractions were concentrated and then to the residue was added a 4N hydrogen chloride ethyl acetate solution (1 mL). The mixture was concentrated, and the residue was recrystallized from ethanol-ethyl acetate (10:1, v/v, 2 mL) to give methyl 2-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1H-imidazole-4-carboxylate dihydrochloride (0.050g, 53%) as a yellow powder.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.93 (6H, d, J= 6.6 Hz), 2.00-2.25 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.08 (2H, d, J= 7.2 Hz), 7.40-7.50 (3H, m), 7.55-7.65 (4H, m), 7.90 (1H, s), 8.20 (1H, dd, J= 1.8, 8.4 Hz), 8.43 (1H, d, J= 8.4 Hz), 8.51 (3H, bs).

Melting point : 266-270°C

Example 293

Ethyl 3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,2,4-oxadiazole-5-carboxylate hydrochloride

(1) To a mixture of tert-butyl {6-[amino(hydroxyimino)methyl]-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-3-isoquinolinyl}methylcarbamate (0.23 g, 0.50 mmol) and pyridine (0.043 mL, 0.53 mmol) in toluene (20 mL) was added ethyl chlorooxoacetate (0.059 mL, 0.53 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h and at 80°C for 1 h. The reaction mixture was partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL). The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel

1769
4459

column chromatography (n-hexane:ethyl acetate= 20:1 - 1:3 (v/v)) and recrystallized from diisopropyl ether-ethyl acetate (20:1, v/v, 5 mL) to give ethyl 3-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxylate (0.13 g, 48%) as colorless crystals.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.02 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 1.47 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.15-2.35 (1H, m), 4.11 (2H, d, J= 7.2 Hz), 4.22 (2H, d, J= 5.6 Hz), 4.45-4.60 (1H, br), 4.54 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.74 (1H, d, J= 1.2 Hz), 8.17 (1H, dd, J= 1.2, 8.4 Hz), 8.60 (1H, d, J= 8.4 Hz).
(2) A solution of ethyl 3-(3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxylate (0.070 g, 0.13 mmol) in trifluoroacetic acid (3 mL) was stirred at room temperature for 5 min. The reaction mixture was concentrated, and to the residue was added a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (3 mL). The mixture was concentrated, and the residue was recrystallized from diisopropyl ether-ethyl acetate-methanol (15:40:1, v/v, 5 mL) to give ethyl 3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinyl]-1,2,4-oxadiazole-5-carboxylate hydrochloride (0.061 g, 100%) as a colorless powder.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.94 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.34(3H, t, J= 7.2 Hz), 2.00-2.20 (1H, m), 3.90 (2H, bs), 4.10 (2H, d, J= 5.0 Hz), 4.43 (2H, d, J= 7.2 Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 7.55-7.70 (4H, m), 8.22 (1H, dd, J= 1.4, 8.4 Hz); 8.30-8.60 (3H, br), 8.55 (1H, d, J= 8.4 Hz).
Melting point : 266-270°C

Reference Example 1

2-Benzoyl-4-bromobenzoic acid

A mixture of benzene (2.94 ml), o-dichlorobenzene (20 ml) and aluminum chloride (5.87 g) was cooled to 5°C and 5-bromophthalic anhydride (5.0 g) was added by small

1770
1760

portions while maintaining the temperature of the mixture below 10°C. The mixture was stirred at around 25°C for 1 h and then at 80°C for 1 h. The reaction mixture was cooled to around 5°C and ethyl acetate (40 ml) was added dropwise. Water (20 ml) was added dropwise below 40°C. The organic layer was separated and 4N hydrochloric acid (20 ml) was added. The mixture was stirred until the precipitated solid was dissolved. The organic layer was separated and washed with water (20 ml). The solvent was evaporated and toluene (30 ml) and ethyl acetate (3 ml) were added to the residue, which was followed by heating to 80°C. The obtained solution was cooled to 25°C over 30 min and the precipitated crystals were collected by filtration. The crystals were dissolved in a mixture of toluene (30 ml) and ethyl acetate (1.5 ml) by heating and the obtained solution was cooled to 25°C and then to 5°C. The precipitated crystals were collected by filtration and washed with toluene to give the title compound (2.81 g, yield 41.8%).

^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ:7.41-7.46(2H, m), 7.51-7.60(2H, m), 7.69-7.72(3H, m), 7.94(1H, d, J=8.4Hz)

Reference Example 2

Isobutylaminoacetonitrile

To a mixture of isobutylamine (180.3 g), triethylamine (274.9 g) and ethyl acetate (900 ml) was added dropwise bromoacetonitrile (304.8 g) under ice-cooling below 30°C over about 2 h. The reaction mixture was adjusted to 25°C, stirred for 3 h and washed with water (900 ml) and 10% brine (900 ml). The solvent was evaporated and the obtained pale-yellow oil was distilled under reduced pressure. The bp_{10mmHg} 82°C fractions were collected to give the title compound (198.3 g).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.94(6H, d, J=6.6Hz), 1.17(1H, br), 1.74(1H, m), 2.54(2H, d, J=6.6Hz), 3.59(2H, s)

1771

Experimental Example 1

1) Preparation of dipeptidyl peptidase IV crude enzyme solution

The enzyme activity of dipeptidyl peptidase IV present in human colonic adenocarcinoma-derived cell line Caco-2 cell membrane has been already reported by Yong S. Chung et al. (Cancer Reserch, vol. 45, pp. 2976-2982, 1985).

A dipeptidyl peptidase IV crude enzyme solution was prepared from culture cell of Caco-2 (ATCC HTB-37). The Caco-2 cells were cultured in D-MEM medium (manufactured by Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) containing 10% FBS (fetal calf serum (manufactured by GIBCO)). The cell extract was prepared by soaking the cells collected by removing the medium in 20 mM phosphate buffer (pH 7.5) containing 0.5% Triton X-100, extracting for 30 min in an ice bath and separating the supernatant obtained by centrifugation at 1500 g for 30 min. The cell extract (22 ml) was applied to a column of Sephadex G-200 (600 ml, manufactured by Pharmacia Corporation) equilibrated with 20 mM Tris-hydrochloride buffer (pH 7.5) and eluted with the same buffer. The elution was fractionated by 10 ml, examined for enzyme activity and 190 ml-280 ml fractions (90 ml) were collected. The same buffer (260 ml) was added for dilution to give a crude enzyme solution (14 mU/ml, 350 ml). One unit of the dipeptidyl peptidase IV enzyme activity was defined as an enzyme amount that produces 1 μmol of p-nitroaniline from glycylprolyl-p-nitroanilide in 1 min.

2) Determination of Caco-2-derived dipeptidyl peptidase IV inhibitory activity

The reaction was carried out according to the method of Nagatsu et al. (Analytical Biochemistry, vol. 74, pp. 466-467, 1976) using a 96 well flat-bottomed plate at 37°C.

An N,N-dimethylformamide solution (5 μl) containing

1772
4762

the test compound was added to a mixture of water (25 μl), 1M Tris-hydrochloride buffer (10 μl, pH 7.5) and 1 mM aqueous glycylprolyl-p-nitroanilide (Gly-Pro-p-NA; manufactured by Backem AG) solution (50 μl) to prepare a mixed solution. The Caco-2-derived dipeptidyl peptidase IV crude enzyme solution (10 μl) obtained in the aforementioned 1) was added to the above-mentioned mixed solution and the enzyme reaction was started at 37°C. The absorbance after 0 h and 3 h was measured using a microplate reader (Multiskan Bichromatic; manufactured by Labsystems) at a wavelength of 405 nm and an increase (ΔODs) was determined. At the same time, an increase (ΔODc) in absorbance of the reaction mixture without the test compound, and an increase (ΔODb) in absorbance of the reaction mixture without the test compound and the enzyme were determined and percent inhibition of dipeptidyl peptidase IV enzyme activity was calculated from the following formula:

$\{1-[(\Delta ODs-\Delta ODb)/(\Delta ODc-\Delta ODb)]\}\times 100$

The dipeptidyl peptidase IV inhibitory activity of the test compound group is expressed in IC_{30} value (μM) and shown in Table 8.

Table 8

Test compound (Example No.)	IC_{30} value (μM)
95	0.28
109	0.36
112	0.25

As shown above, the compound of the present invention has a superior dipeptidyl peptidase IV enzyme activity, and is useful as an agent for the prophylaxis or treatment of diabetes and the like.

1773
1463

Experimental Example 2

Determination of dipeptidyl peptidase IV inhibitory activity in rat plasma

The reaction was carried out according to the method of Raymond et al. (Diabetes, vol. 47, pp. 1253-1258, 1998) using a 96 well flat-bottomed plate at 30°C. An N,N-dimethylformamide solution (1 µl) containing the test compound was added to a mixture of water (69 µl), 1M Tris-hydrochloride buffer (10 µl, pH 7.5) and 1 mM aqueous Gly-Pro-p-NA solution (100 µl) to prepare a mixed solution. Plasma (20 µl) prepared from blood of SD rat by a conventional method was added the above-mentioned mixed solution and the enzyme reaction was started at 30°C. The absorbance after 0 h and 1 h was measured using a microplate reader at a wavelength of 405 nm and an increase (ΔODs) was determined. At the same time, an increase (ΔODc) in absorbance of the reaction mixture without the test compound, and an increase (ΔODb) in absorbance of the reaction mixture without the test compound and the enzyme were determined and percent inhibition of dipeptidyl peptidase IV enzyme activity was calculated from the following formula:

$\{1-[(\Delta ODs-\Delta ODb)/(\Delta ODc-\Delta ODb)]\}\times 100$

The dipeptidyl peptidase IV inhibitory activity of the test compound group is expressed in IC_{50} value (µM) and shown in Table 9.

Table 9

Test compound (Example No.)	IC_{50} value (µM)
95	0.18
109	0.15
112	0.32

As shown above, the compound of the present invention has a superior dipeptidyl peptidase IV enzyme

activity, and is useful as an agent for the prophylaxis or treatment of diabetes and the like.

Experimental Example 3

Plasma glucose-lowering effect and insulinotropic effect in rat.

Female Wistar fatty rats (17-week-old, 6 per group) were fasted overnight and blood was drawn from the tail vein. The plasma glucose level before administration of the test compound was measured. Then the test compound (3 mg/kg body weight/5 mL) suspended in 0.5% methyl cellulose was orally administered to the rats using a gastric tube. Oral glucose tolerance test (1 g/kg body weight/5 mL) was started 60 min later. Blood was drawn at 30 min after starting glucose load, and plasma glucose level and insulin level of the serum were measured. The plasma glucose level was measured using an automatic analyzer (HITACHI 7070) and the insulin level was measured using a radio immunoassay kit (trademark: SHIONORIA insulin kit (manufactured by Shionogi & Co., Ltd.)).

The plasma glucose level and insulin level of the test compound group are expressed in a value (%) relative to the control group and shown in Table 10.

Table 10

Test compound (Example No.)	Plasma glucose level (% of control)	insulin level (% of control)
95	82	188
109	73	205
112	76	255

As shown above, the compound of the present invention has a superior plasma glucose level-lowering effect and a superior insulinotropic effect, and is useful as an agent for the prophylaxis or treatment of diabetes and the like.

1775
1765

Formulation Example 1 (production of capsule)

1) compound of Example 95	30 mg
2) fine cellulose powder	10 mg
3) lactose	19 mg
4) magnesium stearate	1 mg
total	60 mg

1), 2), 3) and 4) are mixed and filled in gelatin capsules.

Formulation Example 2 (production of tablet)

1) compound of Example 95	30 g
2) lactose	50 g
3) corn starch	15 g
4) calcium carboxymethylcellulose	44 g
5) magnesium stearate	1 g
total of 1000 tablets	140 g

The entire amounts of 1), 2) and 3), and 30 g of 4) are kneaded with water, dried in vacuo and granulated. The granules are mixed with 14 g of 4) and 1 g of 5) and the mixture is compressed with a tableting machine, whereby 1000 tablets containing 30 mg of compound of Example 95 per tablet are obtained.

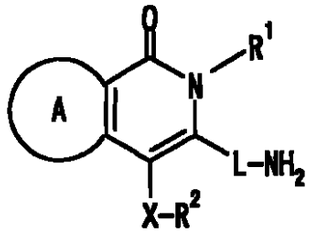
The compound and the pharmaceutical agent of the present invention show a superior peptidase (preferably dipeptidyl peptidase-IV)-inhibitory activity and are useful as an agent for the prophylaxis or treatment of diabetes and the like.

This application is based on patent application Nos. 2001-27349, 2001-292388 and 2001-382232 filed in Japan, the contents of which are hereby incorporated by reference. All of the references cited herein, including patents, patent applications and publications, are hereby incorporated in their entireties by reference.

1776
1766

CLAIMS

1. A compound of the formula



(I)

wherein

ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;

R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

L is a divalent hydrocarbon group

or a salt thereof, except 3-(aminomethyl)-2,6,7-trimethyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone, 3-(aminomethyl)-2-methyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone, 3-(aminomethyl)-6-chloro-2-methyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone and 3-(aminomethyl)-2-isopropyl-4-phenyl-1(2H)-isoquinolinone.

2. The compound of claim 1, wherein the 5 to 10-membered aromatic ring for ring A is a benzene ring.

3. The compound of claim 1, wherein the ring A is a 5 to 10-membered aromatic ring optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from

a) a halogen atom,

b) a nitro group,

1777
4767

c) a cyano group,
d) a C_{1-3} alkylenedioxy group,
e) a C_{1-10} alkyl group or a C_{2-10} alkenyl group, each optionally having 1 to 3 substituent(s) selected from a halogen atom, a hydroxy group, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group having 2 to 8 carbon atoms, a carbamoyl group, a cyano group, an amino group, an alkanoylamino group having 2 to 8 carbon atoms, an alkoxycarbonylamino group having 2 to 8 carbon atoms, an alkylsulfonylamino group having 1 to 8 carbon atoms,
f) an optionally substituted hydroxy group,
g) an acyl group,
h) an optionally substituted amino group,
i) an aryl group having 6 to 14 carbon atoms,
j) an optionally substituted thiol group, and
k) an optionally substituted heterocyclic group.

4. The compound of claim 1, wherein R^1 is an alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s).

5. The compound of claim 1, wherein R^1 is an alkyl group having 4 to 10 carbon atoms.

6. The compound of claim 1, wherein X is a bond or -O-.

7. The compound of claim 1, wherein the divalent hydrocarbon group for L is an alkylene group having 1 to 10 carbon atom(s).

8. The compound of claim 1, wherein R^2 is an optionally substituted hydrocarbon group.

9. The compound of claim 1, wherein R^2 is an alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s), an aryl group having 6 to 14 carbon atoms or an aralkyl group having 7 to 13 carbon atoms, each optionally having 1 to 3

substituent(s) selected from halogen atom, hydroxy group, nitro group, amino group, optionally halogenated alkyl group having 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy group having 1 to 6 carbon atom(s), aromatic heterocyclic group and cycloalkyl group having 3 to 10 carbon atoms.

10. The compound of claim 1, which is 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carbonitrile,
2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid,
2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carboxamide,
ethyl 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate,
(E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-2-propenamide,
(E)-3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-2-propenamide,
3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide,
2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]oxy]acetamide,
or a salt thereof.

11. A crystal of 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carbonitrile or a salt thereof.

12. A crystal of 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carboxamide or a salt thereof.

13. A crystal of 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carboxamide or a salt thereof.

1779

14. A crystal of ethyl 2-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate or a salt thereof.

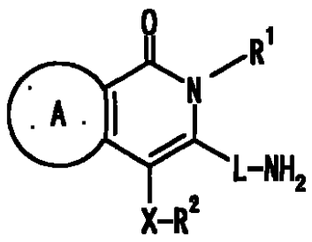
15. A crystal of (E)-3-[3-(aminomethyl)-4-butoxy-2-isobutyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-2-propenamide or a salt thereof.

16. A crystal of (E)-3-[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]-2-propenamide or a salt thereof.

17. A crystal of 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide or a salt thereof.

18. A crystal of 2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]oxy]acetamide or a salt thereof.

19. A pharmaceutical agent containing a compound of the formula



(I)

wherein

ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;

R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic

1770
1780

group;

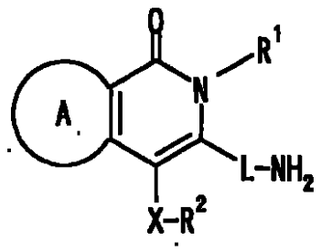
X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

L is a divalent hydrocarbon group,

or a salt thereof.

20. A pharmaceutical agent comprising the pharmaceutical agent of claim 19 in combination with at least one member selected from an insulin preparation, an insulin sensitizer, an α-glucosidase inhibitor, a biguanide and an insulin secretagogue.

21. An agent for prophylaxis or treatment of diabetes, which contains a compound of the formula



(I)

wherein

ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;

R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

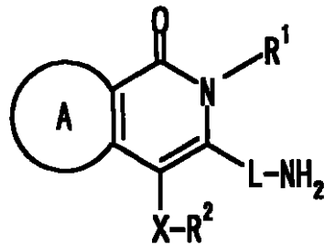
L is a divalent hydrocarbon group,

a salt thereof or a prodrug thereof.

22. An agent for prophylaxis or treatment of diabetic

1781

complications, which contains a compound of the formula



(I)

wherein

ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;

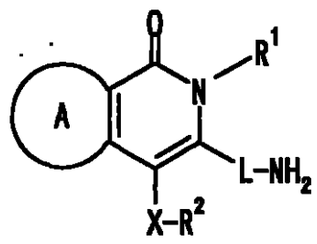
R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

L is a divalent hydrocarbon group,

a salt thereof or a prodrug thereof.

23. An agent for prophylaxis or treatment of impaired glucose tolerance, which contains a compound of the formula



(I)

wherein

ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;

R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or

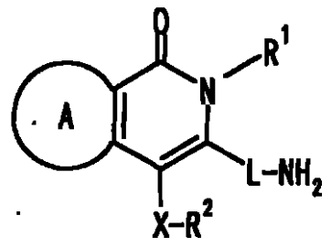
an optionally substituted heterocyclic group;

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

L is a divalent hydrocarbon group,

a salt thereof or a prodrug thereof.

24. An agent for prophylaxis or treatment of obesity, which contains a compound of the formula



(I)

wherein

ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;

R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

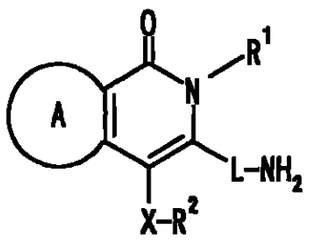
X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

L is a divalent hydrocarbon group,

a salt thereof or a prodrug thereof.

25. A peptidase inhibitor containing a compound of the formula

1783
1773



(I)

wherein

ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;

R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

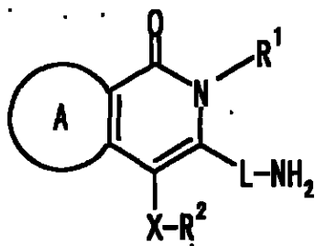
X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

L is a divalent hydrocarbon group,

a salt thereof or a prodrug thereof.

26. The inhibitor of claim 25, wherein the peptidase is dipeptidyl dipeptidase IV.

27. A method of prophylaxis or treatment of diabetes in a mammal, which method comprising administering a compound of the formula



(I)

wherein

ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;

1784

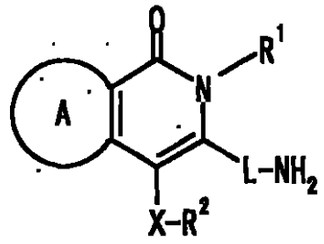
R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

L is a divalent hydrocarbon group,

a salt thereof or a prodrug thereof to the mammal.

28. A method of prophylaxis or treatment of diabetic complications in a mammal, which method comprising administering a compound of the formula



(I)

wherein

ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;

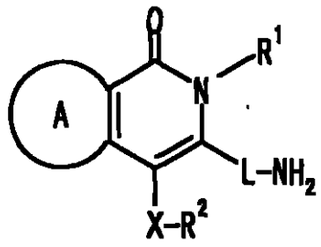
R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

L is a divalent hydrocarbon group,

a salt thereof or a prodrug thereof to the mammal.

29. A method of prophylaxis or treatment of impaired glucose tolerance in a mammal, which method comprising administering a compound of the formula



(I)

wherein

ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;

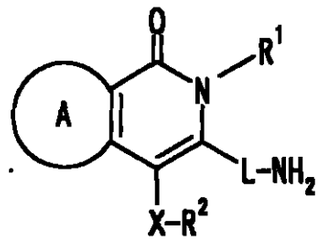
R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

L is a divalent hydrocarbon group,

a salt thereof or a prodrug thereof to the mammal.

30. A method of prophylaxis or treatment of obesity in a mammal, which method comprising administering a compound of the formula



(I)

wherein

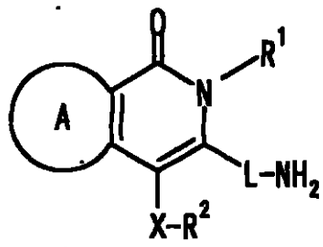
ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;

R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic

1786
1776

group;
X is a bond, -O-, -S-, -SO-, -SO_2- or -NR^3- (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and
L is a divalent hydrocarbon group,
a salt thereof or a prodrug thereof to the mammal.

31. A method of inhibiting peptidase in a mammal, which method comprising administering a compound of the formula

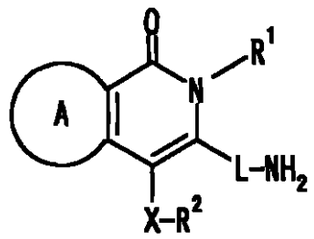


(I)

wherein
ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;
R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;
X is a bond, -O-, -S-, -SO-, -SO_2- or -NR^3- (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and
L is a divalent hydrocarbon group,
a salt thereof or a prodrug thereof to the mammal.

32. Use of a compound of the formula

1787



(I)

wherein

ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;

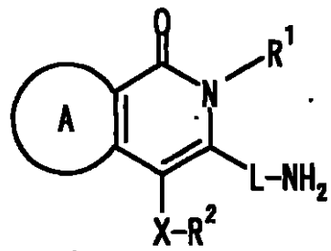
R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

L is a divalent hydrocarbon group,

a salt thereof or a prodrug thereof for production of an agent for prophylaxis or treatment of diabetes.

33. Use of a compound of the formula



(I)

wherein

ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;

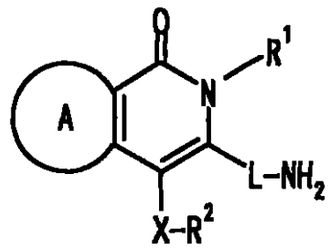
R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, -SO_2- or -NR^3- (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

L is a divalent hydrocarbon group,

a salt thereof or a prodrug thereof for production of an agent for prophylaxis or treatment of diabetic complications.

34. Use of a compound of the formula



(I)

wherein

ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;

R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

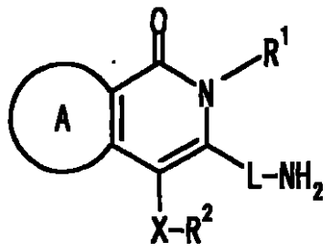
X is a bond, -O-, -S-, -SO-, -SO_2- or -NR^3- (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

L is a divalent hydrocarbon group,

a salt thereof or a prodrug thereof for production of an agent for prophylaxis or treatment of impaired glucose tolerance.

35. Use of a compound of the formula

1789



(I)

wherein

ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;

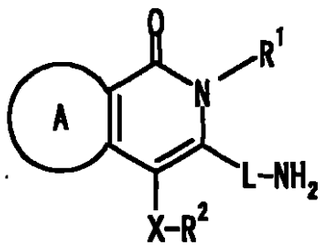
R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

L is a divalent hydrocarbon group,

a salt thereof or a prodrug thereof for production of an agent for prophylaxis or treatment of obesity.

36. Use of a compound of the formula



(I)

wherein

ring A is an optionally substituted 5 to 10-membered aromatic ring;

R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

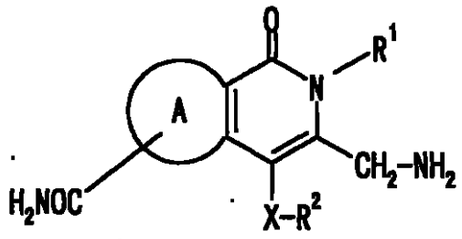
1790

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

L is a divalent hydrocarbon group,

a salt thereof or a prodrug thereof for production of a peptidase inhibitor.

37. A production method of a compound of the formula



wherein

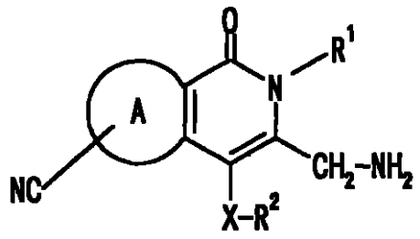
ring A is a 5 to 10-membered aromatic ring;

R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

and

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$ (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group),

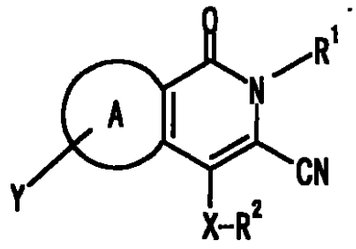
or a salt thereof, which method comprises subjecting a compound of the formula



wherein the symbols are as defined above, or a salt thereof, to hydrolysis.

1791

38. A compound of the formula



wherein

ring A is a 5 to 10-membered aromatic ring;

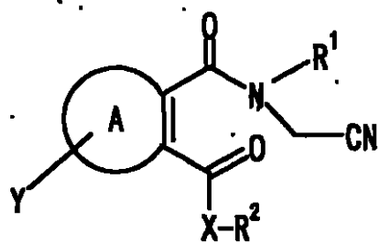
R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$. (R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

Y is a halogen atom,

or a salt thereof.

39. A compound of the formula



wherein

ring A is a 5 to 10-membered aromatic ring;

R^1 and R^2 are the same or different and each is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group;

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ or $-NR^3-$

1792

(R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group); and

Y is a halogen atom,

or a salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP 02/00831

1793
1793

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D217/24 A61K31/472 C07D401/12 A61K31/4725 C07D401/06
C07D417/06 C07D405/06 C07D495/04 A61K31/4365 C07D413/04
C07D401/04 C07D417/04 //(C07D495/04,333:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	K.UNVERFERTH: "Synthese und antikonvulsive Aktivität von 3-Carbamoyl-4-aryl-isochinolin-1(2H)-onen" ARCHIV DER PHARMAZIE, vol. 324, no. 10, 1991, pages 809-814, XP001070958 cited in the application	38,39
A	see table 2, 6n,6o,6p and 2->3 and compound 9	1-37
X	DD 287 032 A (UNIV LEIPZIG) 14 February 1991 (1991-02-14) see claim 1, formula IV and formula V	38,39

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 May 2002	29/05/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer
Scruton-Evans, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 02 24655 A (MERCK & CO INC ;CLAREMON DAVID A (US); LIVERTON NIGEL J (US); MCIN) 28 March 2002 (2002-03-28) see main formula, especially definition of Q and R4,R4' and compounds 33,37,36,29, page 70,39 page 34,114 page 65, 41 page 35 and the compounds 112 and 113 and reaction c, page 42	1-9,19
Y	EP 0 634 402 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 18 January 1995 (1995-01-18) cited in the application see excluded compounds ref examples 4,5 and 6 and also general formula page 19, definitions of W, S-2 and S-5	1-37
Y	IKEURA Y ET AL: "POTENT NK1 RECEPTOR ANTAGONISTS: SYNTHESIS AND ANTAGONISTIC ACTIVITY OF VARIOUS HETEROCYCLES WITH AN N-3,5-BIS(TRIFLUOROMETHYL)BENZYL-N-ME THYLCARBAMOYL SUBSTITUENT" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 45, no. 10, 1997, pages 1642-1652, XP000910111 ISSN: 0009-2363 see compounds 10d,12d	38,39
Y	NATSUGARI H ET AL: "NOVEL, POTENT, AND ORALLY ACTIVE SUBSTANCE P ANTAGONISTS: SYNTHESISAND ANTAGONIST ACTIVITY OF N-BENZYLCARBOXAMIDE DERIVATIVES OF PYRIDOÃ3,4-BÜPYRIDINE" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 38, 1995, pages 3106-3120, XP002925569 ISSN: 0022-2623 see compounds 8,9	38,39
A	WO 98 38168 A (TANABE SEIYAKU CO ;IKEO TOMIHIRO (JP); OMORI KENJI (JP); UKITA TAT) 3 September 1998 (1998-09-03) the whole document	1-37
A	EP 0 585 913 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 9 March 1994 (1994-03-09) see also page 39, compounds XV,XVI the whole document	1-39
A	WO 98 18763 A (ASAI YASUYUKI;TANABE SEIYAKU CO ; OHNUKI TETSUO (JP); TANAKA SUMIK) 7 May 1998 (1998-05-07) the whole document	1-39

-/-

I ··ational Application No
PCT/JP 02/00831

~~1225~~ 1795

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 090 786 A (BORLOO MARIANNE JEAN FRIEDA ET AL) 18 July 2000 (2000-07-18) see Table 1, line 27 the whole document	1-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/JP 02/00831

1486
1796

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DD 287032 A	14-02-1991	DD 287032 A5	14-02-1991
WO 0224655 A	28-03-2002	WO 0224655 A1	28-03-2002
EP 0634402 A	18-01-1995	CA 2128055 A1	15-01-1995
		EP 0634402 A1	18-01-1995
		JP 7076573 A	20-03-1995
		US 5527811 A	18-06-1996
WO 9838168 A	03-09-1998	AU 6230098 A	18-09-1998
		JP 10298164 A	10-11-1998
		WO 9838168 A1	03-09-1998
EP 0585913 A	09-03-1994	AT 161530 T	15-01-1998
		AU 667739 B2	04-04-1996
		AU 4613293 A	10-03-1994
		CA 2105518 A1	05-03-1994
		CN 1090274 A	03-08-1994
		DE 69315920 D1	05-02-1998
		DE 69315920 T2	10-06-1998
		EP 0585913 A2	09-03-1994
		FI 933857 A	17-05-1994
		HU 67284 A2	28-03-1995
		JP 7010844 A	13-01-1995
		NO 933133 A ,B,	07-03-1994
		NZ 248583 A	27-04-1995
		US 5482967 A	09-01-1996
		US 5700810 A	23-12-1997
WO 9818763 A	07-05-1998	AU 4721897 A	22-05-1998
		WO 9818763 A1	07-05-1998
		JP 10182613 A	07-07-1998
US 6090786 A	18-07-2000	AU 2790895 A	05-01-1996
		WO 9534538 A2	21-12-1995
		EP 0764151 A2	26-03-1997

1797
~~487~~

(12) Solicitud Internacional publicada según el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT)

Versión corregida

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual - Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional: 15 de agosto de 2002 (15/08/2002)

(10) Número de publicación internacional: PCT WO 02/062764

(54) Clasificación internacional de patentes[7]: C07D 217/24, A61K 31/472, C07D 401/12, A61K 31/4725, C07D 401/06, 417/06, 405/06, 495/04, A61K 31/4365, C07D 413/04, 401/04, 417/04 // (C07D 495/04, 333:00, 221:00)

(21) Número de solicitud internacional: PCT/JP02/00831

(22) Fecha de presentación internacional: 1° de febrero de 2002 (01/02/2002)

(25) Idioma de presentación: inglés

1798

~~1798~~

(26) Idioma de publicación: inglés

(30) Fechas de las prioridades:

2001-27349 2 de febrero de 2001 (02/02/2001) JP

2001-292388 25 de septiembre de 2001 (25/9/2001) JP

2001-382232 14 de diciembre de 2001 (14/12/2001) JP

(71) Solicitante (*para todos los países designados, salvo Estados Unidos*): **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.** [JP/JP] 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 (JP).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/solicitantes (*sólo para Estados Unidos*): **OI, Satoru** [JP/JP]: 7-10-509, Ayameikeminami 1-chome, Nara-shi, Nara 631-0033 (JP). **IKEDOU, Koji** [JP/JP]: 6-4, Besshochokobayashi, Himeji-shi, Hyogo 671-0222 (JP). **TAKEUCHI, Koji** [JP/JP]: 50-B-204, Yamadaminami, Suita-shi, Osaka 565-0823 (JP). **OGINO, Masaki** [JP/JP]; 15-13, Kamino-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo 663-8021 (JP). **BANNO, Yoshihiro** [JP/JP]; 17-17-202, Meishincho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1128 (JP). **TAWADA, Hiroyuki** [JP/JP]; 11-1, Miyanokawahara 1-chome, Takatsuki-shi, Osaka 569-1032 (JP). **YAMANE, Taihei** [JP/JP]; 10-6-203, Tsukimigaoka, Nigawa, Takarazuka-shi, Hyogo 665-0067 (JP).

1799
1289

(74) **Representante: TAKASHIMA, Jaime;** Fujimura Yamato Seimei Bldg., 2-14, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0044 (JP).

(81) **Países designados** (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, EP, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MZ, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, LS, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Países designados** (*regional*): patentes de ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patentes de Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patentes europeas (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FIN, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patentes de OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional

(48) Fecha de la publicación de esta versión corregida: 10 de octubre de 2002

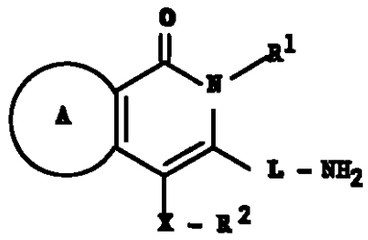
1800

(15) Información sobre la corrección: véase la gacetilla PCT N° 41/2002 del 10 de octubre de 2002, sección II

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, remitirse a las "Notas de guía para códigos y abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular de la gacetilla PCT.

(54) Título: Compuestos heterocíclicos fundidos

(57) Resumen: La presente invención provee un compuesto de la fórmula



(I)

donde el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; X es un enlace y similares; y L es un grupo hidrocarburo divalente o una sal del mismo, excepto 3-(aminometil)-2,6,7-trimetil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona, 3-(aminometil)-2-metil-4-fenil-1(2H)-

1801

isoquinolinona, 3-(aminometil)-6-cloro-2-metil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona y 3-(aminometil)-2-isopropil-4-fenil-1(2H)-isoquinolinona. El compuesto muestra una superior actividad inhibidora de la peptidasa y es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes y similares.

1802

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	03076151	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Acta Final

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO Folios: 1003
Radicacion : 03076151 00000000
Fecha (GMT): 2003-09-02 16:41:34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC 03
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

1003 - 1809

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 59,901
FECHA : AGOSTO 25 DE 2003

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15334375	25/08/2003	72,770,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL : $	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Bolo 01763-841-001-3

1817
1804

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
EMILIO FERRERO
Apoderado
Takeda Chemical Industries LTD

Oficio N° 05713

ASUNTO:

Radicación N°	03 076151
Solicitud Internacional	PCT/JP02/0083
Fecha inicio fase nacional	02/09/03
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

07 NOV. 2006

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.

202055