

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.10.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.10.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/158704**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.06.2002**
(Věstník č. 6/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/27844**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/27103**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1167

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 401/12	C 07 D 409/12
C 07 D 401/14	C 07 D 333/52
C 07 D 403/12	A 61 K 31/495
C 07 D 405/12	A 61 K 31/381
	A 61 K 31/4439
	A 61 K 31/4436
	A 61 K 31/47
	A 61 K 31/506
	A 61 K 31/5365
	A 61 P 31/04

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
Philadelphia, PA, US;

(72) Původce:

Miller Villiam H., Collegeville, PA, US;
Newlander Kenneth A., West Chester, PA, US;
Seefeld Mark A., Collegeville, PA, US;
Uzinskas Irene N., Villanova, PA, US;
DeWolf Waltef E. Jr., Glenmoore, PA, US;
Jakas Delia R., Norristown, PA, US;

(74) Zástupce:

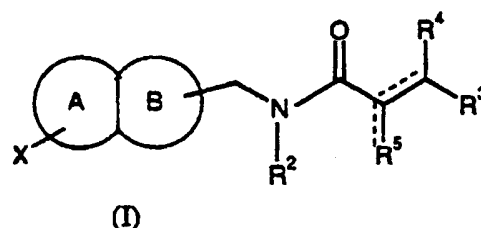
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Inhibitory Fab I

(57) Anotace:

Řešení se týká sloučenin obecného vzorce I, které jsou inhibitory Fab I a jsou použitelné pro léčení bakteriálních infekcí. V uvedeném vzorci má A specifický význam; R¹ představuje H nebo C₁₋₄alkyl; R² představuje H, C₁₋₄alkyl nebo C₃₋₆cykloalkyl; R³ má specifický význam; R⁴ představuje H nebo C₁₋₄alkyl; R⁵ představuje CH₂, pokud vazba, kterou je vázán je dvojná; nebo R⁵ představuje H nebo C₁₋₄alkyl, pokud vazba, kterou je vázán je jednoduchá; R⁶ představuje H nebo C₁₋₄alkyl; R⁷ představuje H, C₁₋₆alkyl nebo C₀₋₆alkyl-Ar, Y představuje H, C₁₋₄alkyl, N(R')₂, NHC(O)R', NHCH₂(O)R' nebo NHC(O)CH=CHR'; každé X nezávisle představuje H, C₁₋₄alkyl, CH₂OH, OR', SR', CN, N(R')₂, CH₂N(R')₂, NO₂, CF₃, CO₂R', CON(R')₂, COR', NR'C(O)R', F, Cl, Br, I nebo -S(O)_rCF₃; W představuje S nebo O, q představuje H nebo C₁₋₄alkyl; M představuje CH₂ nebo O; L představuje CH₂ nebo C(O); E představuje O nebo NR'; každý R' nezávisle představuje H, C₁₋₆alkyl nebo -C₀₋₆alkyl-Ar a r je rovno 0, 1 nebo 2; nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.



Inhibitory Fab I

Oblast techniky

Předložený vynález se týká farmaceuticky aktivních sloučenin, které inhibují Fab I a jsou použitelné pro léčení bakteriálních infekcí.

Dosavadní stav techniky

Zatímco obecně jsou dráhy biosyntézy nasycených mastných kyselin podobné ve všech organismech, systémy syntázy mastných kyselin (fatty acid synthase - FAS) se značně liší ve své strukturální organizaci. Obratlovci a kvasinky mají FAS, ve kterém všechny enzymatické aktivity jsou zakódovány v jednom respektive ve dvou polypeptidových řetězcích a ACP (acylový nosičový protein) je nedílnou součástí komplexu. Na rozdíl od toho v bakteriální FAS je každá z reakcí katalyzována jiným monofunkčním enzymem a ACP je diskrétní protein. Proto existuje značný potenciál selektivní inhibice bakteriálního systému antibakteriálními činidly.

Fab I (dřívější označení EnvM) funguje jako enoyl-ACP reduktáza (Bergler, a kol., (1994), J.Biol.Chem. 269, 5493-5496) v konečném kroku čtyř reakcí zahrnutých v každém cyklu bakteriální biosyntézy mastných kyselin. V této dráze je první krok katalyzován β -ketoacyl-ACP syntázou, která

kondenzuje malonyl-ACP s acetyl-CoA (FabH, syntáza III). V následujícím kroku je malonyl-ACP kondenzován s rostoucím řetězcem acyl-ACP (FabB a FabF, syntázy I a II). Druhý krok v elongačním cyklu je redukce ketoesteru pomocí NADPH-závislé β -ketoacyl-ACP reduktázy (FabG). Následná dehydratace pomocí β -hydroxyacyl-ACP dehydrázy (buď FabA nebo FabZ) vede na trans-2-enoyl-ACP, který je zase přeměněn na acyl-ACP pomocí NADH-závislé enoyl-ACP reduktázy (Fab I). Další kroky tohoto cyklu, přidávající dva atomy uhlíku na jeden cykl, nakonec vedou na palmitoyl-ACP (16C), kde se cykl zastaví hlavně díky zpětné inhibici Fab I pomocí palmitoyl-ACP (Heath, a kol., (1996), J. Biol. Chem. 271, 1833-1836). Fab I je tedy významný enzym biosyntézy a má klíčovou regulační roli v celé dráze bakteriální biosyntézy mastných kyselin. Proto je Fab I ideálním cílem pro antibakteriální intervence.

Studie ukázaly, že diazaborinová antibiotika inhibují biosyntézu mastných kyselin, fosfolipidů a lipopolysacharidů (LPS) a že antibakteriální cíl těchto sloučenin je Fab I. Například bylo popsáno, že derivát 2b18 autorů Grassberger, a kol., (1984) J. Med Chem 27. 947-953 je nekompetitivní inhibitor Fab I (Bergler, a kol., (199: J.Biol.Chem. 269, 5493-5496). Také plasmidy obsahující gen Fab I z diazaborinově rezistentního *S. typhimurium* propůjčují diazaborinovou rezistenci *E. coli* (Turnowsky, a kol., (1989) J. Bacteriol., 171, 6555-6565). Dále inhibice Fab I buď diazaborinem nebo zvýšením teploty v Fab I teplotně senzitivních mutantech je letální. Tyto výsledky

03.04.00

ukazují, že Fab I je podstatný pro přežití organismu (Bergier a kol., (1994) J. Biol. Chem. 269, 5493-5496).

Nedávné studie prokázely, že Fab I je také cílem širokospektrého antibakteriálního činidla triclosanu (McMurry, a kol., (1998) Nature 394, 531-532). Krystalická struktura *E. coli* Fab I komplexovaného s NAD a triclosanem ukazuje, že triclosan působí jako místně cílený a velmi silný inhibitor Fab I tím, že napodobuje jeho přirozený substrát (Levy, a kol., (1999) Nature 398, 383-384). Ward, a kol. ((1999) Biochem. 38, 12514-12525) ukázali, že neexistuje žádný důkaz vytváření kovalentního komplexu mezi Fab I a triclosanem, což by bylo analogické s diazaboriny; triclosan se odlišuje od těchto sloučenin v tom, že je to reverzibilní inhibitor Fab I. Strukturální data pro komplex Fab I s NAD a triclosanem přinášejí důležitou informaci o Fab I jako o terapeutickém cíli.

Je důležité, že nyní bylo objeveno, že jisté sloučeniny jsou Fab I inhibitory a mají antibakteriální aktivitu a proto mohou být použity pro léčení bakteriálních infekcí u savců, obzvláště u člověka.

Bylo také zjištěno, že dvě z popisovaných sloučenin inhibujících Fab I jsou také inhibitory *Streptococcus* Fab K. Fab I není přítomen u *Streptococcus* a není podstatný u *Pseudomonas*. Existuje také důvod předpokládat, že Fab I nemusí být podstatný u *Enterococcus*. Ve všech těchto organismech je přítomna jiná enoyl reduktáza, označovaná Fab K (Heath, R. J.; Rock, C.O., Nature (2000), 406, 145-146).

Pseudomonas a *Enterococcus* obsahují oba Fab I a Fab K a *Streptococcus* obsahuje pouze Fab K. V důsledku toho se neočekává, že sloučeniny, které jsou pouze Fab I inhibitory by měly antibakteriální aktivitu v těchto organismech. Proto sloučeniny, které inhibují jak Fab I, tak i Fab K mají potenciál stát se širokospektrými antibakteriálními činidly.

Podstata vynálezu

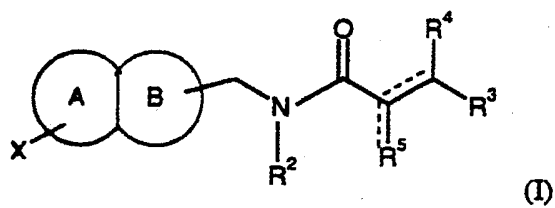
Předložený vynález se týká sloučenin obecného vzorce (I), který je uveden dále, a které inhibují Fab I a jsou použitelné pro léčení bakteriálních infekcí.

Předložený vynález se také týká farmaceutických kompozic obsahujících sloučeninu obecného vzorce (I) a farmaceuticky přijatelný nosič. Předložený vynález také zahrnuje způsob léčby bakteriálních infekcí inhibicí Fab I a u jistých sloučenin také sloučenin také inhibicí Fab K. Jedním z předmětů jsou také sloučeniny podle předloženého vynálezu použitelná jako antibakteriální činidla.

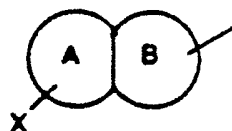
Předložený vynález se také týká přípravy a purifikace krotonoyl-ACP a použití tohoto purifikovaného enzymu v testech inhibice enzymu Fab I.

Detailní popis

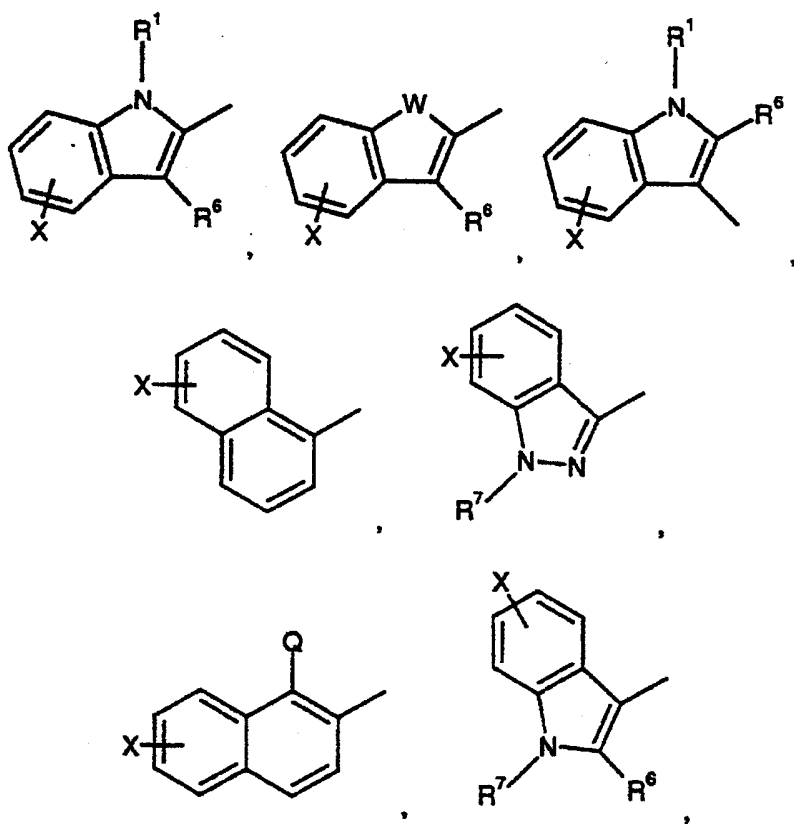
Předložený vynález se týká sloučenin obecného vzorce (I):

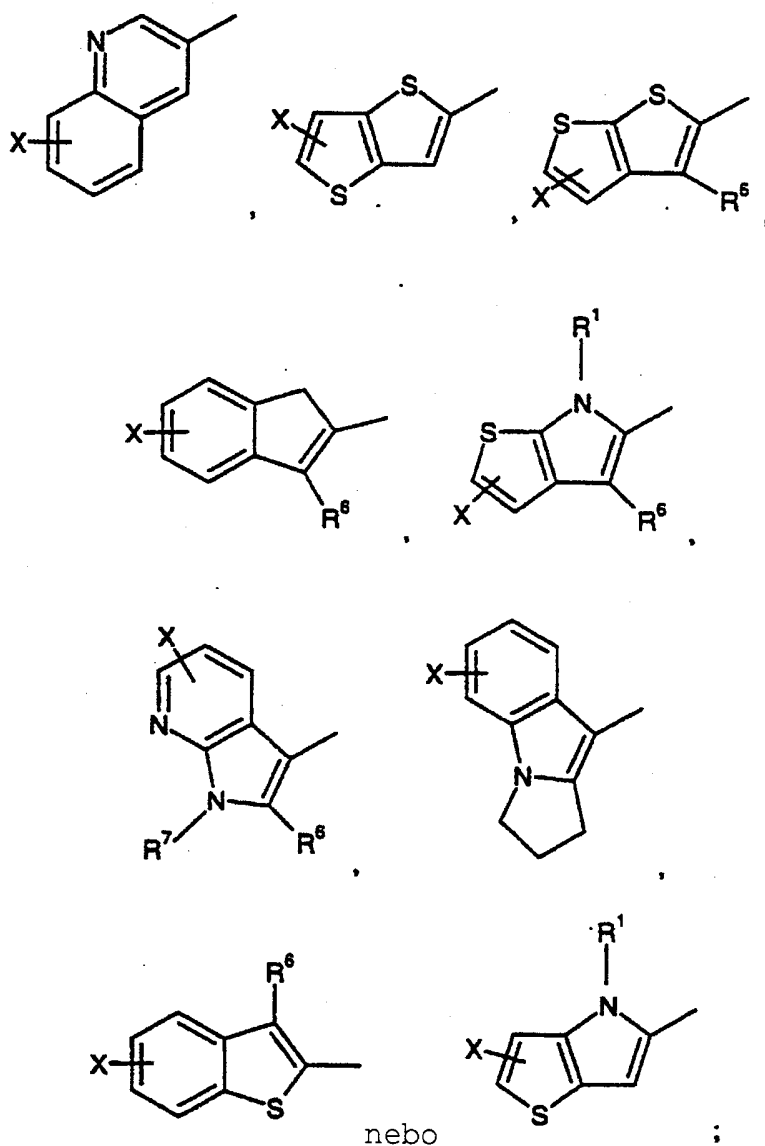


ve kterém



představuje



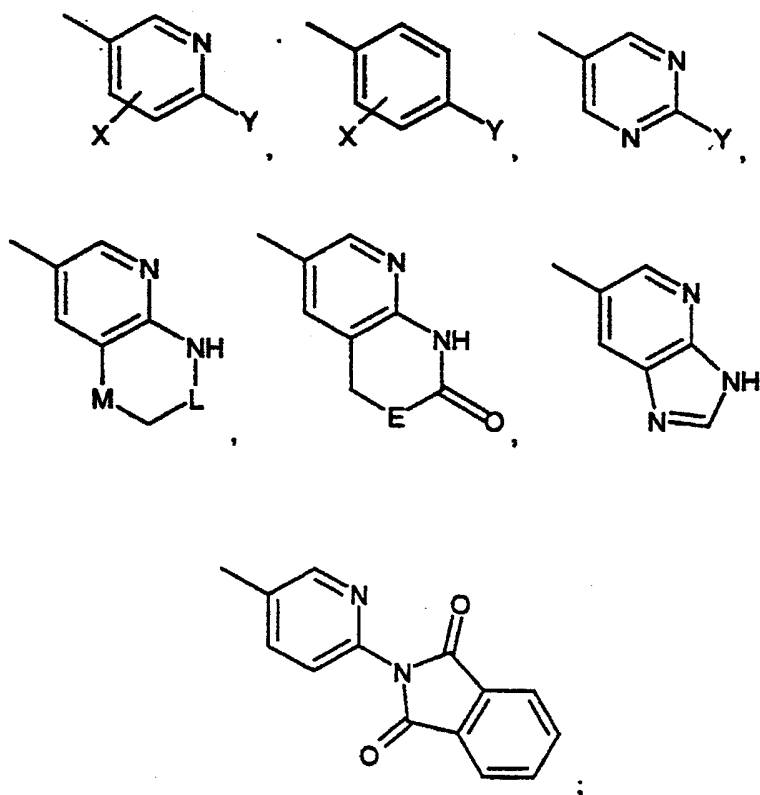


R^1 představuje H nebo C_{1-4} alkyl;

R^2 představuje H, C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl;

R^3 představuje

03.04.02



nebo

R^4 představuje H nebo C_{1-4} alkyl;



znamená, že jedna z označených dvou vazeb představuje dvojnou vazbu a druhá představuje jednoduchou vazbu;

R^5 představuje CH_2 pokud vazba, kterou je připojen je dvojná vazba; nebo R^5 představuje H nebo C_{1-4} alkyl pokud vazba, kterou je připojen ne jednoduchá vazba;

R^6 představuje H nebo C_{1-4} alkyl;

R^7 představuje H, C_{1-6} alkyl nebo $-C_{0-6}$ alkyl-Ar;

03.04.02

Y představuje H, C₁₋₄alkyl, N(R')₂, NHC(O)R', NHCH₂C(O)R' nebo NHC(O)CH=CHR';

každé X nezávisle představuje H, C₁₋₄alkyl, CH₂OH, OR', SR', CN, N(R')₂, CH₂N(R')₂, NO₂, CF₃, CO₂R', CON(R')₂, COR', NR'C(O)R', F, Cl, Br, I nebo -S(O)_rCF₃;

W představuje S nebo O;

Q představuje H nebo C₁₋₄alkyl;

M představuje CH₂ nebo O;

L představuje CH₂ nebo C(O);

E představuje O nebo NR;

každé R' nezávisle představuje H, C₁₋₆alkyl nebo -C₀₋₆alkyl-Ar; a

r je rovno 0, 1 nebo 2;

nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Předložený vynález se také týká farmaceuticky přijatelných adičních solí a komplexů sloučenin podle předloženého vynálezu. V případech, kdy sloučeniny podle předloženého vynálezu mají jedno nebo více chirálních center, pak pokud není uvedeno jinak, se předložený vynález týká každé jednotlivé racemické sloučeniny stejně tak jako každé jednotlivé nenracemické sloučeniny.

V případech, ve kterých sloučeniny mají nenasycenou dvojnou vazbu uhlík-uhlík, spadají jak cis (Z), tak i trans (E) isomery do rozsahu předmětu předloženého vynálezu. V případech, kdy sloučeniny mohou existovat v tautomerních

formách, jako jsou keto-enolové tautomery, jako je  a

03.04.02



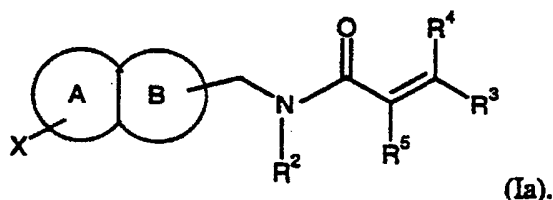
každá tautomerní forma spadá do rozsahu předmětu předloženého vynálezu, ať existují v ekvilibriu nebo jsou vázány na jednu formu vhodnou substitucí pomocí R'.

Významy libovolného substituentu v libovolném jeho výskytu jsou nezávislé na významu téhož substituentu v libovolném jiném výskytu nebo na významu kteréhokoli jiného substituentu v jeho libovolném výskytu.

Předložený vynález se také týká prekursorů sloučenin podle předloženého vynálezu. Za prekurzory jsou považovány libovolné kovalentně vázané nosiče, které uvolňují aktivní látku obecného vzorce (I) *in vivo*.

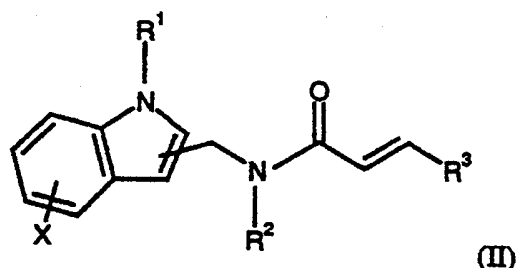
Sloučeniny obecného vzorce (I) inhibují Fab I. Inhibice tohoto enzymu je užitečná při léčení bakteriálních infekcí. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou také být použity jako antifungální činidla. Navíc mohou být sloučeniny použitelné v kombinaci se známými antibiotiky.

Vzhledem k obecnému vzorci (I) předložený vynález výhodně zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (Ia):



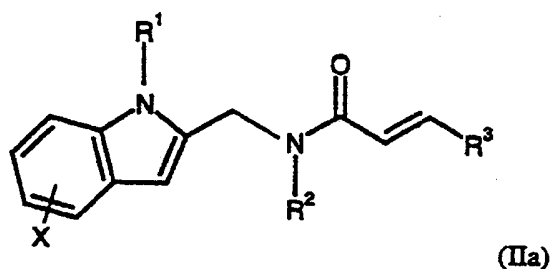
ve kterém R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a X mají stejný význam jako u sloučenin obecného vzorce (I).

Vzhledem k obecnému vzorci (I), předložený vynález výhodně zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (II):



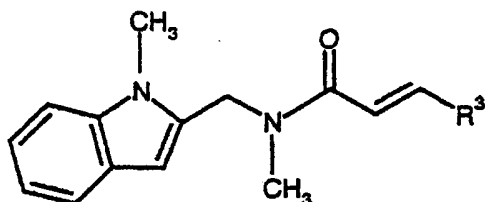
ve kterém R^1 , R^2 , R^3 a X mají stejný význam jako u sloučenin obecného vzorce (I).

Vzhledem k obecnému vzorci (II), předložený vynález výhodně zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (IIa):



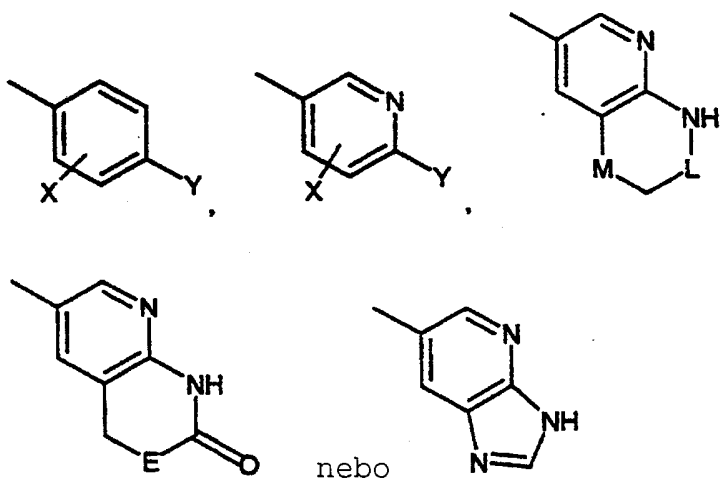
ve kterém R^1 , R^2 , R^3 a X mají stejný význam jako u sloučenin obecného vzorce (I).

Obzvláště vzhledem k obecnému vzorci (II), předložený vynález výhodně zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (IIb):



(IIb)

ve kterých R^3 má stejný význam jako u sloučenin obecného vzorce (I). Výhodně vzhledem k obecnému vzorci (I) R^3 představuje:



kde X, Y, M, L a E stejný význam jako u sloučenin obecného vzorce (I).

Představitelé nových sloučenin podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny podle příkladů 1-86 uvedených dále.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou Fab I inhibitory použitelné pro léčení bakteriálních infekcí. Dvě sloučeniny podle předloženého vynálezu, konkrétně (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid a (E)-N-methyl-N-(2-methyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid, jsou duální Fab I/Fab K inhibitory. Tyto sloučeniny mají potenciál jako širokospektrá antibiotika.

Zkratky a symboly obecně používané v peptidové a obecné chemii jsou zde používány pro popis sloučenin podle předloženého vynálezu. Označení aminokyselin je obecně v souladu s IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature, jak je popsána v Eur. J. Biochem., 158, 9 (1984).

C₁₋₄alkyl, jak je zde používán, znamená popřípadě substituovanou alkylovou skupinu 1 až 4 atomů uhlíku a zahrnuje methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl a t-butyl. C₁₋₆alkyl dále zahrnuje pentyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl a hexyl a jejich jednoduché alifatické isomery. C₀₋₄alkyl a C₀₋₆alkyl dále zahrnují možnost, že žádná alkylová skupina nemusí být přítomna (to znamená, že se jedná o kovalentní vazbu).

Libovolný C₁₋₄alkyl nebo C₁₋₆ alkyl může být popřípadě substituován skupinou R^x, která může být na libovolném atomu uhlíku, na kterém vede na stabilní strukturu a je dostupná obvyklými technikami syntézy. Vhodné skupiny R^x

jsou C_{1-4} alkyl, OR' , SR' , CN , $N(R')_2$, $CH_2N(R')_2$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-CO_2R'$, $-CON(R')_2$, $-COR'$, $-NR'C(O)R'$, F , Cl , Br , I , nebo $-S(O)_rCF_3$, kde R' a r mají stejný význam jako u sloučenin obecného vzorce (I).

Halogen nebo halo znamená F , Cl , Br a I .

Ar, nebo aryl, jak je zde používán, znamená fenyl nebo naftyl, nebo fenyl nebo naftyl substituovaný jedním až třemi substituenty, jako jsou substituenty uvedené výše pro alkyl, nebo substituované skupinou methylendioxy.

Het, nebo heterocyklus, označuje popřípadě substituovaný pěti nebo šestičlenný monocyklický kruh, nebo devíti nebo desetičlenný bicyklický kruh, obsahující jeden až tři heteroatomy, zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, které jsou stabilní a dostupné obvyklými způsoby chemické syntézy. Ilustrativní heterocykly jsou benzofuryl, benzimidazolyl, benzopyranyl, benzothienyl, furyl, imidazolyl, indoliny, morfoliny, piperidiny, piperaziny, pyrroly, pyrrolidiny, tetrahydropyridiny, pyridiny, thiazoly, thieny, chinoliny, isochinoliny a tetra- a perhydro- chinoliny a isochinoliny. Libovolná dosažitelná kombinace až tří substituentů na Het kruhu, jako jsou substituenty definované pro alkyl, které jsou dostupné chemickou syntézou, spadá do rozsahu předmětu předloženého vynálezu.

Jisté chemické skupiny jsou označovány zkratkami. t -Bu představuje terciální butyl, Boc představuje terc.-

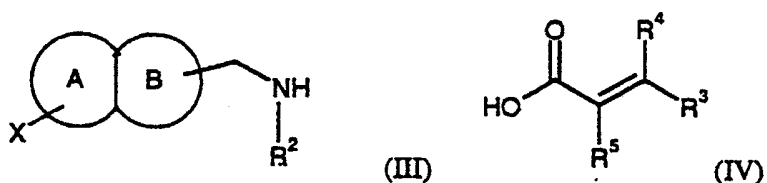
03.04.02

butyloxykarbonyl, Fmoc představuje fluorenylmethoxykarbonyl, Ph představuje fenyl, Cbz představuje benzyloxykarbonyl, Bn představuje benzyl, Me představuje methyl, Et představuje ethyl, Ac představuje 1,8-naftyridin-, Alk představuje C₁₋₄alkyl, Nph představuje 1-nebo 2-naftyl a cHex představuje cyklohexyl. Tet představuje 5-tetrazolyl.

Jisté reagenty jsou označovány zkratkami. DCC představuje dicyklohexylkarbodiimid, DMAP představuje dimethylaminopyridin, EDC představuje hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl-3-ethylkarbodiimidu, HOBt představuje 1-hydroxybenzotriazole, THF představuje tetrahydrofuran, DIEA představuje diisopropylethylamin, DEAD představuje diethyl azodikarboxylát, PPh₃ představuje trifenylfosfin, DIAD představuje diisopropyl azodikarboxylát, DME představuje dimethoxyethan, DMF představuje dimethylformamid, NBS představuje N-bromsukcinimid, Pd/C představuje katalyzátor paládium na uhlí, PPA představuje polyfosforečnou kyselinu, DPPA představuje difenylfosforylazid, BOP představuje benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethyl-amino)fosfonium hexafluorofosfát, HF představuje kyselinu fluorovodíkovou, TEA představuje triethylamin, TFA představuje kyselinu trifluoroctovou, PCC představuje pyridinium chlorchromát.

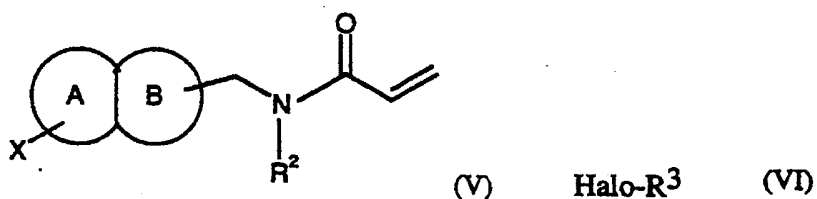
Sloučeniny podle předloženého vynálezu se obecně připraví následujícím způsobem:

(i) reakce sloučeniny obecného vzorce (III) se sloučeninou obecného vzorce (IV):



kde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a X mají významy uvedené v obecném vzorci (I), kde všechny reaktivní funkční skupiny jsou chráněny, v přítomnosti EDC a HOBT;

(ii) reakce sloučeniny obecného vzorce (V) se sloučeninou obecného vzorce (VI):



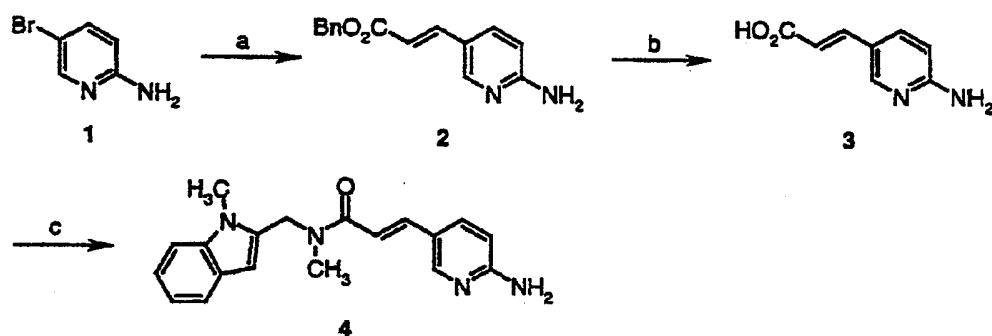
ve kterém R^2 , R^3 a X mají významy uvedené v obecném vzorci (I) a Halo znamená Br, Cl, F nebo I, kde všechny reaktivní funkční skupiny jsou chráněny, v přítomnosti paladnaté soli, fosfinového ligandu a báze;

a s následným odstraněním všech ochranných skupin a popřípadě vytvoření farmaceuticky přijatelné soli.

03.04.02

Konkrétně se sloučeniny obecného vzorce (I) připraví způsoby, které jsou uvedeny v následujících Schématech.

Schéma I



(a) benzyl akrylát, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(\text{i-Pr})_2\text{NEt}$, propionitril;

(b) 1,0 N NaOH, MeOH;

(c) 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indol, EDC, HOBT . H_2O , Et_3N , DMF.

Vhodný halogenaromatický derivát, například například 2-amino-5-brompyridin (I-1), reaguje s vhodným α,β -nenasyceným esterem, například benzylakrylátem, v reakci Heckova typu (viz Heck, Org. Reactions 1982, 27, 345) pro získání I-2. Reakce se mediuje látkami obsahujícími paládium (0) a obecně se provádí v inertním rozpouštědle jako je CH_3CN , propionitril nebo toluen, v přítomnosti vhodného vychytávače kyselin, jako je triethylamin (Et_3N)

nebo diisopropylethylamin ((i-Pr)₂NEt). Typické zdroje paládia (0) zahrnují octan paladnatý (Pd(OAc)₂) a chlorid paladnatý (PdCl₂) a někdy se přidávají fosfinové ligandy, například trifenylfosfin (PPh₃) nebo tri-ortho-tolylfosfin (P(tol)₃). Ethylester I-2 se hydrolýzuje vodnou bází, například LiOH ve vodném THF nebo NaOH ve vodném methanolu nebo ethanolu a meziproductová karboxylátová sůl se okyselí vhodnou kyselinou, například TFA nebo HCl, pro získání karboxylové kyseliny I-3. Karboxylová kyselina I-3 se přemění na aktivovanou formu použitím například EDC a HOBT, nebo SOCl₂ a aktivovaná forma se následně nechá reagovat s vhodným aminem, například 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-indolem, ve vhodném rozpouštědle jako je DMF, CH₂Cl₂ nebo CH₃CN, pro získání I-4. V závislosti na tom, zda je požadována neutralizace kyseliny, může být použita dodatečná báze jako je triethylamin (Et₃N), diisopropylethylamin ((i-Pr)₂NEt) nebo pyridin.

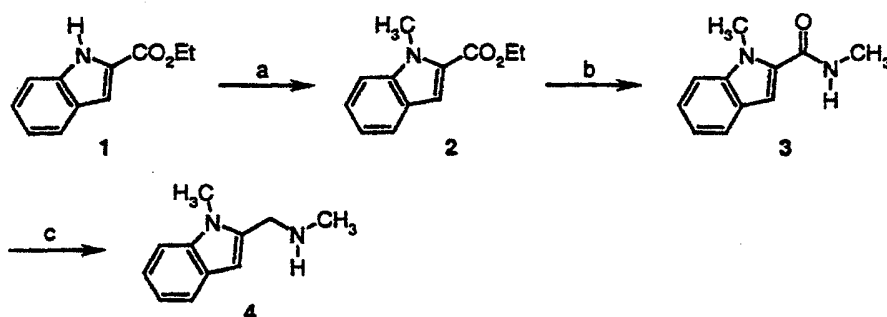
Je známo mnoho dalších způsobů přeměny karboxylové kyseliny na amid, které mohou být nalezeny ve standardních referenčních publikacích, jako je "Compendium of Organic Synthetic Methods", sv. I - VI (publikoval Wiley-Interscience), nebo Bodansky, "The Practice of Peptide Synthesis" (publikoval Springer-Verlag), které jsou zde uvedeny jako reference.

Reagenty amidové kopulace, které jsou zde používány, označují reagenty, které mohou být použity pro vytváření peptidových vazeb. Typické kopulační způsoby používají karbodiimidy, aktivované anhydridy a estery a halogenidy

kyselin. Reagenty jako jsou EDC, DCC, DPPA, PPA, BOP, HOBT, N-hydroxysukcinimid a oxalylchlorid jsou typické.

Typicky se amin kopuluje prostřednictvím své volné aminové skupiny k vhodnému substrátu tvořenému karboxylovou kyselinou použitím vhodného karbodiimidového kopulačního činidla jako je N,N'-dicyklohexylkarbodiimid (DCC), popřípadě v přítomnosti katalyzátorů jako je 1-hydroxybenzotriazol (HOBT) a dimethylaminopyridin (DMAP). Vhodné jsou také další způsoby, jako je vytváření pomocí aktivovaných esterů, anhydridů nebo halogenidů kyselin, volných karboxylů vhodně chráněných kyselých substrátů a následná reakce s volným aminem, popřípadě v přítomnosti báze. Například benzoová kyselina se zpracovává v bezvodém rozpouštědle jako je methylenchlorid nebo tetrahydrofuran (THF), v přítomnosti báze, jako je N-methylmorfolin, DMAP nebo a trialkylamin, s isobutylchlorformátem pro vytvoření "aktivovaného anhydridu", který následně reaguje s volným aminem.

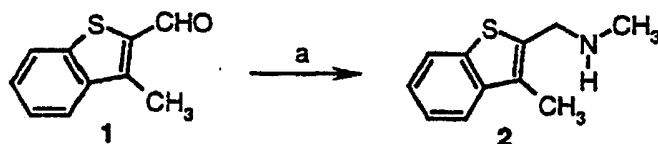
Schéma II



(a) NaH, MeI, DMF; (b) CH₃NH₂, H₂O, MeOH; (c) LiAlH₄., THF.

Kopulační partneři aminu použití podle předloženého vynálezu byli připraveni obvyklými způsoby známými odborníkům v oboru. Například se amin II-4 připraví přímým způsobem naznačeným ve Schématu II. Komerčně dostupný ethyl-indol-2-karboxylát (II-1) se deprotonuje vhodnou bází, obecně hydridem sodným (NaH) a meziproduktová sůl se nechá reagovat s vhodným alkylačním činidlem, například methyljodidem, pro získání II-2. Polární rozpouštědla jako je DMF, THF nebo jejich směsi, jsou obecně výhodné pro tuto reakci. Sloučenina II-2 může být výhodně přeměněna na II-3 reakcí s přebytkem aminu jako je methylamin, v polárním rozpouštědle, obecně H₂O nebo směsi H₂O a methanolu. Alternativně může být ester II-2 saponifikován za standardních podmínek, typicky s hydroxidem alkalického kovu jako je LiOH, NaOH, nebo KOH, ve vodném rozpouštědle, jako je THF, ethanol, nebo methanol a výsledná karboxylová kyselina může být přeměněna na amid. Typické způsoby vytváření amidů jsou popsány ve Schématu I. Redukce amidu II-3 na amin II-4 se typicky dosahuje hydridem lithnohlinitým (LiAlH₄) za refluxu THF, ačkoliv mohou být použity libovolné z dalších způsobů redukce amidů na aminy. Takové způsoby jsou dobře známy odborníkům v oboru a mohou být nalezeny ve standardních referenčních publikacích, jako je "Compendium of Organic Synthetic Methods" (publikoval Wiley-Interscience).

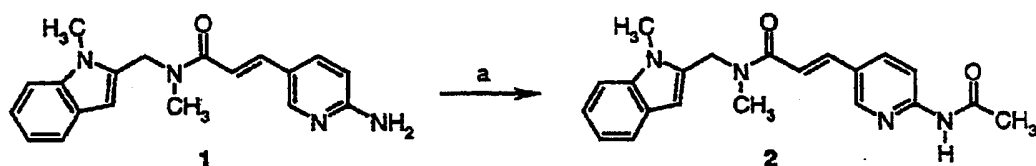
Schéma III



(a) CH_3NH_2 , NaCNBH_3 , MeOH .

Aminoví kopulační partneři, používání podle předloženého vynálezu, mohou být připraveni také redukcí aminací vhodného aldehydu (Schéma III). Tento způsob, který je dobře znám odborníkům v oboru, zahrnuje počáteční přeměnu aldehydu na meziproduktový imin, který se následně redukuje, často *in situ*, pro získání aminu. Například komerčně dostupný aldehyd III-1 reaguje s vhodným aminem, například methylaminem, pro získání meziproduktového iminu (neznázorněn), který se redukuje *in situ* na amin III-2 reakcí s vhodným redukčním činidlem, obvykle kyanoborhydridem sodným nebo (triacetoxy)borhydridem sodným. Často se reakce provádí v přítomnosti kyseliny, jako je kyselina octová, v polárním rozpouštědle jako je methanol nebo DMF.

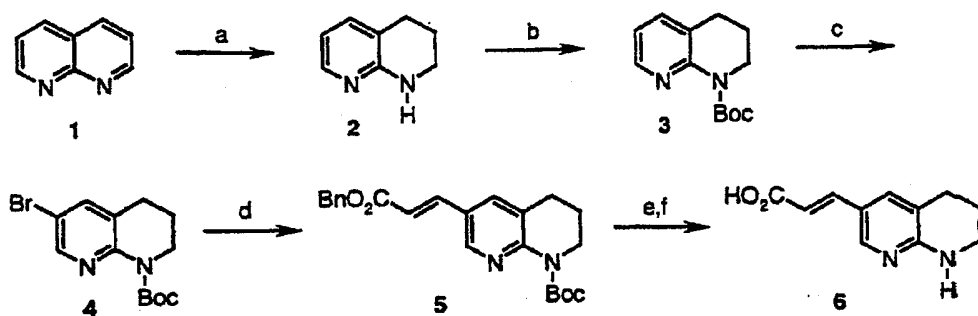
Schéma IV



(a) Ac_2O , NaHCO_3 , THF.

Amin sloučeniny IV-1 (připravený způsobem popsáným ve Schématu I) reaguje s řadou acylačních činidel pro vytvoření amidů, sulfonamidů, močovin a karbamátů. Například IV-1 reaguje s acetanhydridem (Ac_2O) v neutrálním rozpouštědle, typicky THF, v přítomnosti vhodné báze, jako je hydrogenuhličitan sodný (NaHCO_3), pro získání IV-2. Další acylační činidla, včetně sulfonylhalogenidů, isokyanátů a chlorkarbonátů, se také účastní této reakce pro získání sulfonamidů, močovin, respektive karbamátů.

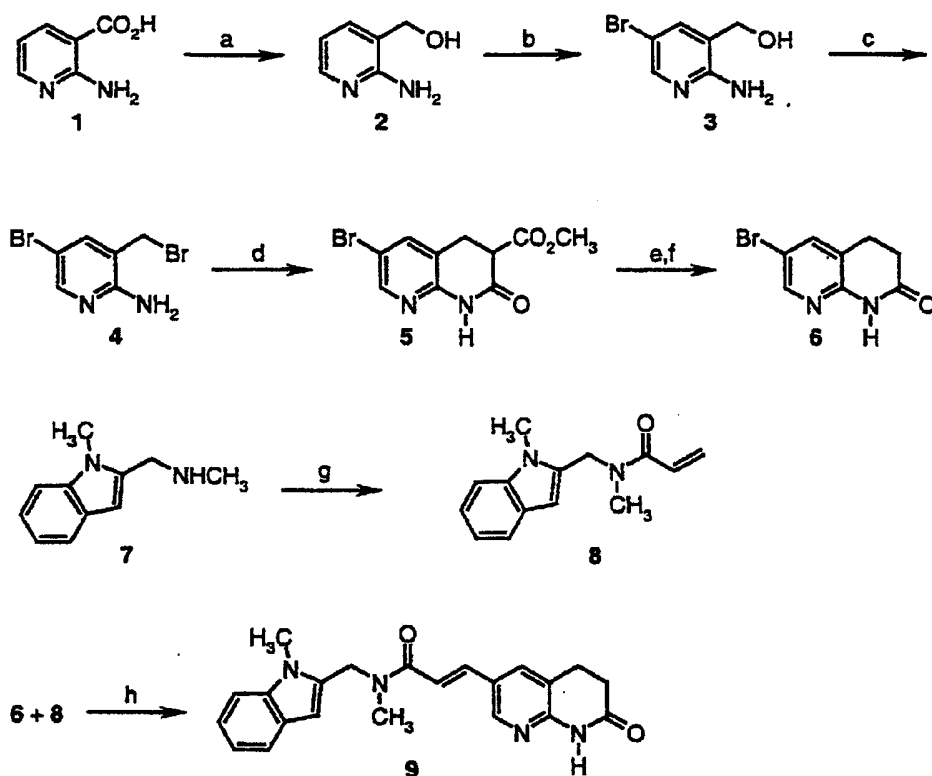
Schéma V



(a) H_2 , Pd/C, EtOH; (b) $(Boc)_2O$, LiHMDS, THF; (c) NBS, AcOH, CH_2Cl_2 ; (d) benzyl akrylát, $Pd(OAc)_2$, $P(o-tol)_3$, $(i-Pr)_2NEt$, propionitril; (e) 4 N HCl/dioxan; (f) LiOH, H_2O , MeOH.

1,8-Naftyridin (V-1) může být selektivně redukován na 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftyridin (V-2) reakcí s plynným vodíkem v přítomnosti vhodného katalyzátoru, výhodně kovového paládía na aktivním uhlí (Pd/C), v inertním rozpouštědle, obecně MeOH, EtOH, EtOAc, nebo jejich směsi. V-2 se přemění na vhodně chráněný derivát, například N-Boc chráněný derivát V-3, reakcí s di-terc.-butyldikarbonátem v přítomnosti vhodné báze, výhodně hexamethyldisilazidu lithného (LiHMDS). Ochranná skupina pro amin musí být slučitelná s následujícími chemickými postupy a musí být v případě potřeby snadno odstranitelná. Způsoby ochrany aminů jsou dobře známy odborníkům v oboru a jsou popsány ve standardních referencích jako je Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (publikoval Wiley-Interscience). V-3 se selektivně bromuje v poloze 6 reakcí s vhodným bromačným činidlem, jako je brom (Br_2) nebo N-bromsukcinimid (NBS). Typická rozpouštědla pro bromačnou reakci zahrnují CH_2Cl_2 , CCl_4 , MeOH, AcOH nebo jejich směsi. Výsledný 6-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftyridin V-4 se účastní Heckovy reakce jak je popsáno ve Schématu I pro získání V-5. Odstranění Boc ochranné skupiny se dosahuje za standardních podmínek, které jsou dobře známy odborníkům v oboru (viz reference na Greene uvedená výše) a benzylester se saponifikuje jak je popsáno ve Schématu I pro získání V-6.

Schéma VI

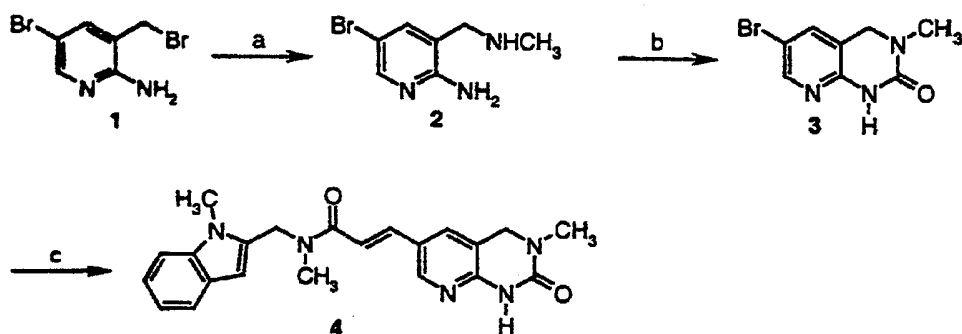


(a) LiAlH_4 , THF; (b) NBS, CH_2Cl_2 ; (c) 48% HBr; (d) $(\text{MeO}_2\text{C})_2\text{CH}_2$, NaOMe, MeOH; (e) NaOH, H_2O , MeOH, (f) HCl, H_2O , MeOH; (g) akryloylchlorid, Et_3N , CH_2Cl_2 ; (h) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$, propionitril.

Komerčně dostupná 2-aminonikotinová kyselina (VI-1) se redukuje na alkohol VI-2 za standardních podmínek (LiAlH_4 , THF a aromatický kruh VI-2 se bromuje použitím například bromu nebo N-bromsukcinimidu (NBS) v neutrálním

rozpuštědlem jako je CH_2Cl_2 pro získání VI-3. Reakcí s 48% vodným HBr se VI-3 přemění na bromid VI-4, který reaguje s diesterem kyseliny malonové, například dimethylmalonátem, v přítomnosti vhodné báze, typicky methoxidu sodného, v alkoholovém rozpouštědle jako je methanol, pro získání naftyridonového derivátu VI-5. Saponifikace a neutralizace za standardních podmínek dává meziproductovou karboxylovou kyselinu (neznázorněna), která se typicky neizoluje, ale vystaví se dekarboxylaci po mírném zahřívání pro získání naftyridonu VI-6. Tato sloučenina reaguje s akrylamidem VI-8 v reakci Heckova typu jak je popsáno ve Schématu I pro získání VI-9. Alternativně VI-6 může být přeměněn na VI-9 obecným způsobem popsaným ve Schématu I pro přeměnu I-1 na I-4. Akrylamid VI-8 se výhodně připraví reakcí aminu VI-7 (viz Schéma II) s aktivovanou formou akrylové kyseliny v reakci vytváření amidové vazby. Typické podmínky pro vytváření amidů jsou popsány ve Schématu I a jsou dobře známy odborníkům v oboru.

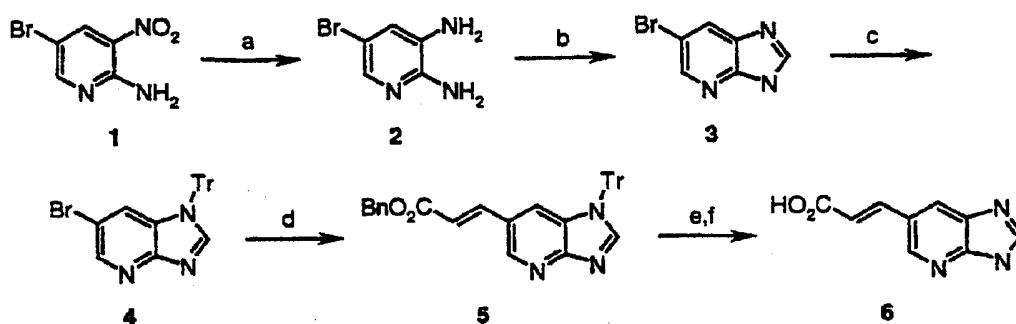
Schéma VII



(a) CH_3NH_2 , H_2O , THF; (b) $(\text{MeO})_2\text{C}=\text{O}$, NaOMe, MeOH; (c) sloučenina VI-8, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(\text{i-Pr})_2\text{NEt}$, propionitril.

Benzylbromid VII-1, připravený způsobem popsáným ve Schématu VI, reaguje s aminem, například vodným methyaminem, pro získání benzylaminu VII-2. Polární rozpouštědla jako je THF, DMF, DMSO nebo jejich směsi jsou obecně výhodné pro tuto reakci. VII-2 reaguje s dialkylkarbonátem, výhodně dimethylkarbonátem, v přítomnosti vhodné báze, typicky methoxidu sodného, v alkoholovém rozpouštědle, obecně methanolu, pro získání cyklického močovinového derivátu VII-3. Tato sloučenina se přemění na VII-4 reakcí se sloučeninou VI-8 jak je popsáno ve Schématu VI.

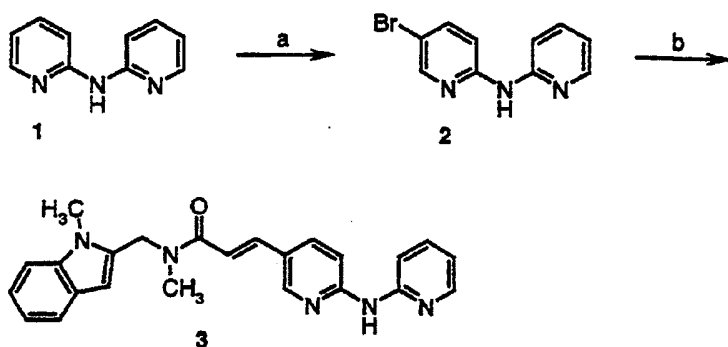
Schéma VIII



(a) $\text{SnCl}_2 - \text{H}_2\text{O}$, EtOH; (b) 96% HCO_2H ; (c) TtCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; (d) benzylakrylát, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(\text{i-Pr})_2\text{NEt}$, propionitril; (e) 4 N HCl/dioxan; (f) NaOH, H_2O , MeOH.

Nitro skupina komerčně dostupného 2-amino-5-brom-3-nitropyridinu (VIII-1) se redukuje za standardních podmínek použitím například chloridu cínatého v EtOH. Výsledný diamin, VIII-2, reaguje s kyselinou mravenčí nebo vhodným ekvivalentem pro získání imidazopyridinového derivátu VIII-3. Tato sloučenina se přemění na vhodně chráněný derivát, například N-tritylově chráněný derivát VIII-4, reakcí s tritylchloridem v přítomnosti vhodné báze, typicky triethylaminu nebo diisopropylethylaminu. Typická rozpouštědla pro tuto reakci zahrnují CH_2Cl_2 , DMF nebo jejich směsi. Jak bylo diskutováno ve Schématu V, ochranná skupina pro amin musí být slučitelná s následujícími chemickými postupy a musí být snadno odstranitelná, je-li to požadováno. VIII-4 se přemění na VIII-6 obecným způsobem popsaným ve Schématu V.

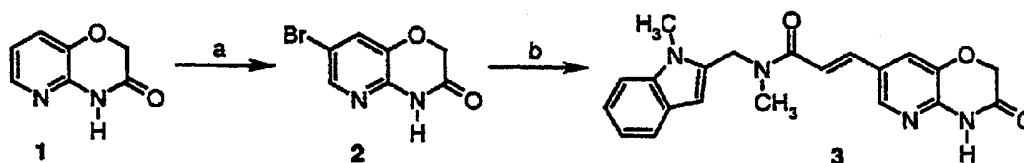
Schéma IX



(a) Br_2 , AcOH ; (b) *N*-methyl-*N*-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamid, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(\text{i-Pr})_2\text{NEt}$, propionitril.

Komerčně dostupný 2,2'-dipyridylamin (IX-1) se monobromuje v poloze 5 reakcí s vhodným bromáčným činidlem, jako je brom (Br_2) nebo *N*-bromsukcinimid (NBS). Typická rozpouštědla pro bromáční reakci zahrnují CH_2Cl_2 , CCl_4 , MeOH , AcOH nebo jejich směsi. Výsledný monobromovaný derivát IX-2 reaguje s *N*-methyl-*N*-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidem v reakci Heckova typu, jak je popsáno ve Schématu I pro získání IX-3.

Schéma X



(a) Br_2 , AcOH ; (b) *N*-methyl-*N*-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamid, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(\text{i-Pr})_2\text{NEt}$, propionitril.

Komerčně dostupný 2*H*-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-3(4*Hi*)-on (X-1) se selektivně bromuje v poloze 5 reakcí s vhodným bromáčným činidlem jako je brom (Br_2) nebo *N*-bromsukcinimid (NBS). Typická rozpouštědla pro bromáční reakci zahrnují CH_2Cl_2 , CCl_4 , MeOH , AcOH nebo jejich směsi. Výsledný

monobromovaný derivát X-2 reaguje s N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidem v reakci Heckova typu jak je popsáno ve Schématu I pro získání X-3.

Adiční sole kyselin sloučenin se připraví standardním způsobem ve vhodném rozpouštědle z výchozí sloučeniny a přebytku kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, fluorovodíková, sírová, fosforečná, octová, trifluoroctová, maleinová, jantarová nebo methansulfonová. Jisté sloučeniny vytvářejí vnitřní sole nebo zwitteriony, které mohou být přijatelné. Kationtové sole se připraví zpracováním výchozí sloučeniny přebytkem alkalického reagentu jako je hydroxid, uhličitán nebo alkoxid, obsahující vhodný kationt; nebo vhodným organickým aminem. Kationty jako je Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} a NH_4^+ jsou specifické příklady kationtů přítomných ve farmaceuticky přijatelných solích.

Předložený vynález se také týká farmaceutických kompozic, obsahujících sloučeninu obecného vzorce (I) a farmaceuticky přijatelný nosič. V souladu s tím mohou sloučeniny obecného vzorce (I) být použity pro výrobu léčiv. Farmaceutické kompozice sloučenin obecného vzorce (I) připravené jak je popsáno výše mohou být upraveny ve formě roztoků nebo lyofilizovaných prášků pro parenterální podávání. Prášky mohou být rekonstituovány přidáním vhodného ředidla nebo dalšího farmaceuticky přijatelného nosiče před použitím. Kapalně přípravky mohou být pufrované isotonické vodné roztoky. Příklady vhodných ředidel jsou normální isotonický solný roztok, standardní 5% dextróza ve vodě nebo pufrovaný

roztok octanu sodného nebo amonného. Takové přípravky jsou obzvláště vhodné pro parenterální podávání, ale mohou být také použity pro orální podávání nebo být obsaženy v inhalačním dávkovém přístroji nebo nebulizátoru. Může být žádoucí použít excipienty jako je polyvinylpyrrolidon, želatina, hydroxycelulóza, akáciový olej, polyethylenglykol, manitol, chlorid sodný nebo citrát sodný.

Alternativně mohou být tyto sloučeniny enkapsulovány, tabletovány nebo připraveny jako emulze nebo sirupy pro orální podávání. Farmaceuticky přijatelné pevné nebo kapalné nosiče mohou být přidány pro zlepšení nebo stabilizaci kompozic nebo pro usnadnění přípravy kompozic. Pevné nosiče zahrnují škrob, laktózu, dihydrát síranu vápenatého, terra alba, stearan hořečnatý nebo kyselinu stearovou, talek, pektin, akácii, agar nebo želatinu. Kapalné nosiče zahrnují sirup, podzemnicový olej, olivový olej, solný roztok a vodu. Nosiče také mohou obsahovat látky pro dosažení trvalého uvolňování jako je glyceryl monostearát nebo glyceryl distearát, samotné nebo s vosky. Množství pevných nosičů je různé, ale výhodně je v rozmezí od asi 20 mg do asi 1 g na jednu dávkovou jednotku. Farmaceutické přípravky jsou vytvořeny následujícími obvyklými technikami farmaceutické technologie, které zahrnují mletí, míchání, granulaci a lisování, je-li to nutné, pro výrobu tabletové formy; nebo mletí, míchání a plnění pro tvrdé želatinové kapsle. Pokud je použit kapalný nosič, přípravek je ve formě sirupu, elixíru, emulze nebo vodné nebo bezvodé suspenze. Takové kapalné přípravky mohou

03.04.02

být podávány přímo p.o. nebo plněny do měkkých želatinových kapslí.

Pro rektální podávání mohou být sloučeniny podle předloženého vynálezu také zkombinovány s excipienty jako je kakaové máslo, glycerin, želatina nebo polyethylenglykoly a odlévány do čípkových forem.

Pro topické podávání mohou být sloučeniny podle předloženého vynálezu zkombinovány s ředidly pro přípravu mastí, gelů, past, krémů, prášků nebo sprejů. Kompozice, které jsou masti, gely, pasty nebo krémy, obsahují ředidla, například živočišné nebo rostlinné tuky, vosky, parafíny, škrob, tragacanth, celulóзовé deriváty, polyethylenglykoly, silikony, bentonity, kyselinu křemičitou, talek a oxid zinečnatý nebo jejich směsi. Kompozice, které jsou prášky nebo spreje obsahují ředidla, například laktózu, talek, kyselinu křemičitou, hydroxid hlinitý, křemičitan vápenatý a polyamidový prášek nebo jejich směsi. Dále pro topické oftalmologické podávání jsou typické nosiče voda, směsi vody a vodou mísitelných rozpouštědel jako jsou nižší alkoholy nebo rostlinné oleje a vodou rozpustné netoxické polymery, například deriváty celulózy, jako je methylcelulóza.

Sloučeniny zde popsané jsou inhibitory Fab I a jsou použitelné pro léčení bakteriálních infekcí. Například jsou tyto sloučeniny použitelné pro léčení bakteriálních infekcí jako jsou například infekce horních dýchacích cest (např. otitis media, bakteriální tracheitida, akutní epiglottitida,

thyroiditida), infekce dolních dýchacích cest (např. empyém, plicní absces), srdeční infekce (např. infekční endokarditida), gastrointestinální infekce (např. sekreční průjem, splenický absces, retroperitoneální absces), infekce CNS (např. cerebrální absces), oční infekce (např. blefaritida, konjunktivitida, keratitida, endoftalmitida, preseptální a orbitální celulitida, dakryocystitida), infekce ledvin a močových cest (např. epididymitida, intrarenální a perinefritický absces, syndrom toxického šoku), infekce kůže (např. impetigo, folikulitida, kožní abscesy, celulitida, infekce poranění, bakteriální myositida) a infekce kostí a kloubů (např. septická artritida, osteomyelitida). Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou také být použitelné jako antifungální činidla. Navíc sloučeniny mohou být používány v kombinaci se známými antibiotiky.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu se podávají pacientovi způsobem, který zaručí dostatečnou koncentraci látky pro léčbu bakteriálních infekcí. Farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu se podávají v orální dávce mezi asi 10 mg a asi 1000 mg, jednou nebo vícekrát denně, způsobem slučitelným se stavem pacienta. Výhodně je orální dávka v rozmezí od asi 50 mg do asi 500 mg, ačkoliv dávka se může měnit v závislosti na věku, tělesné hmotnosti a symptomech pacienta. Pro akutní terapii je výhodné parenterální podávání. Intravenózní infuze sloučeniny obecného vzorce (I) v 5% dextróze ve vodě nebo fyziologickém roztoku nebo podobný přípravek s vhodnými excipienty je nejúčinnější, ačkoli intramuskulární bolus je

03.04.02

také vhodný. Přesné množství látky a způsob jejího podávání se snadno určí způsoby známými odborníkům v oboru.

Sloučeniny mohou být testovány jedním nebo více biologickými testy pro určení koncentrace sloučeniny, která je nutná pro dosažení požadovaného farmakologického účinku.

Klonování *S. aureus* FabI:

fabI gen byl klonován z chromosomální DNA kmene *S. aureus* WCUH29 použitím polymerázové řetězové reakce. Amplifikace byla prováděna použitím *Taq* DNA polymerázy (BRL) a následujících primerů:

5'-CGCCTCGAGATGTTAAATCTTGAAAACAAAACATATGTC-3' a

5'-CGCGGATCCAATCAAGTCAGGTTGAAATATCCA-3'

(*Xho*I a *Bam*HI místa jsou podtržena).

Výsledný fragment byl potom natráven *Xho*I a *Bam*HI a ligován do *Xho*I- a *Bam*HI-natraveného vektoru exprese pET-16b (Novagen), produkujícího pET-His₁₀ *fabI*. Genová sekvence *fabI* byla potvrzena automatizovaným sekvenováním použitím přístroje Applied Biosystems model 377. Neoznačená verze pET-*fabI* byla zkonstruována natrávením pET-His₁₀-*fabI* pomocí *Nco*I a *Nde*I pro odstranění fragmentu o 97 párech bází, který kóduje His 10 tag, místo štěpení faktoru Xa a prvních 8 aminokyselin FabI a jejich nahrazením linkerem kódujícím prvních 8 aminokyselin FabI plus glycinový zbytek mezi iniciačním methioninem a lysinem v poloze 2. Tento plasmid byl nazván pET-FabI. Linker byl vytvořen spojením následujících dvou oligonukleotidů:

5'- CATGGGCTTAAATCTTGAAAACAAAACA-3' a

03.04.02

5'- TATGTTTTGTTTTCAAGATTTAAGCC-3'.

Sekvence linkeru v pET-*fabI* byla potvrzena pomocí dideoxy sekvenace. Pouze přírodní FabI byl použit pro hodnocení sloučeniny. Pro nadprodukcí přírodního FabI byl plasmid pET-*fabI* transformován do buněk BL21(DE3) (Novagen) pro vytvoření kmene BL21(DE3):pET *fabI*.

Purifikace *S. aureus* FabI

S. aureus FabI byl exprimován jako rozpustný protein představující do 10% veškerého buněčného proteinu, 400 g buněk bylo získáno z 15 l fermentace v tryptonovém fosfátovém médiu. Buňky byly lýzovány a vzorek centrifugován. Výsledný supernatant byl filtrován a purifikován použitím tří následujících chromatografických kolon: iontová výměna (Source 15Q), barvivová afinita (Blue sepharose) a chromatografická kolona z velikostní exkluzí (Superose 12). Po shromáždění frakcí obsahujících FabI byly tyto koncentrovány a kontrolovány na čistotu a biologickou aktivitu.

Klonování *E. coli* FabI

PCR fragment odpovídající velikosti pro *E. coli* FabI byl PCR amplifikován z *E. coli* chromosomální DNA, subklonován do TOPO TA klonovacího vektoru a verifikován pomocí PCR + analýzy restriční endonukleázou. Presumptivní *E. coli* FabI PCR fragment byl subklonován do vektoru exprese pBluePet. FabI klon byl transformován do *E. coli* kmene BL21(DE3). Studie exprese v malém měřítku ukázaly nadprodukcí proteinu

v správném pásmu molekulové hmotnosti (~28 KDa) pro *E. coli* FabI jasně viditelný po Coomassie označení SDS PAGE gelů. DNA sekvenace konstruktů exprese *E. coli* FabI ukazují, že nejsou patrný žádné chyby. N' terminální aminokyselinová sekvenace potvrdila nadprodukci proteinu v pásmu ve kterém se nachází *E. coli* FabI.

Purifikace *E. coli* FabI

E. coli FabI byl exprimován jako rozpustný protein představující 15% celkového buněčného proteinu, 120 g buněk bylo získáno z 3 l fermentace v protřepávaných lahvích v modifikovaném médiu. Buňky byly lýzovány a vzorek byl centrifugován. Výsledný supernatant byl filtrován a purifikován použitím tří následujících chromatografických kolon: iontová výměna (Source 15Q), barvivová afinita (Blue sepharose) a chromatografická kolona z velikostní exkluzí (Superose 12). Po shromáždění frakcí obsahujících FabI byly tyto koncentrovány a kontrolovány na čistotu a biologickou aktivitu.

Inhibiční test enzymu *S. aureus* FabI (NADH):

Testy byly prováděny v polovičních 96-jamkových mikrotitračních destičkách. Sloučeniny byly hodnoceny v 50 μ l testovací směsi obsahující 100 mM NaADA, pH 6,5 (ADA = N-[2-acetamido]-2-iminodioctová kyselina), 4 % glycerolu, 0,25 mM krotonoyl CoA, 1 mM NADH a vhodné ředění *S. aureus* FabI. Inhibitory byly v rozmezí 0,01-10 μ M. Spotřeba NADH

byla monitorována po dobu 20 minut za teploty 30 °C na základě následující změny absorpce při 340 nm. Výchozí rychlosti byly odhadovány z exponenciálního přiblížení nelineárních křivek representovaných strmostí tečny v čase $t = 0$ minut. IC_{50} byly odhadovány z přiblížení původních rychlostí ve standardním 4-parametrovém modelu a jsou typicky udávány jako střední hodnota $\pm$ standardní odchylka při opakovaných pokusech. Triclosan a komerční antibakteriální činidla a inhibitory FabI se běžně používají ve všech testech jako pozitivní kontrola. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají IC_{50} v rozmezí od 5,0 mikromolů do asi 0,05 mikromolů.

Inhibiční test enzymu *S. aureus* (NADPH):

Testy byly prováděny v polovičních 96-jamkových mikrotitračních destičkách. Sloučeniny byly hodnoceny v 150 μ l testovací směsi obsahující 100 mM NaADA, pH 6,5 (ADA = N-[2-acetamido]-2-iminodioxetová kyselina), 4 % glycerolu, 0,25 mM krotonoyl CoA, μ M NADPH a vhodné ředění *S. aureus* FabI. Inhibitory byly v rozmezí 0,01-10 μ M. Spotřeba NADPH byla monitorována po dobu 20 minut za teploty 30 °C na základě následující změny absorpce při 340 nm. Výchozí rychlosti byly odhadovány z exponenciálního přiblížení nelineárních křivek representovaných strmostí tečny v čase $t = 0$ minut. IC_{50} byly odhadovány z přiblížení původních rychlostí ve standardním 4-parametrovém modelu a jsou typicky udávány jako střední hodnota $\pm$ standardní odchylka při opakovaných pokusech. Triclosan a komerční

antibakteriální činidla a inhibitory FabI se běžně používají ve všech testech jako pozitivní kontrola.

Inhibiční testy enzymu *E. coli* FabI:

Testy byly prováděny v polovičních 96-jamkových mikrotitračních destičkách. Sloučeniny byly hodnoceny v 150 μ l testovací směsi obsahující 100 mM NaADA, pH 6,5 (ADA = N-[2-acetamido]-2-iminodioctová kyselina), 4 % glycerolu, 0,25 mM krotonoyl CoA, 50 μ M NADH a vhodné ředění *E. coli* FabI. Inhibitory byly v rozmezí 0,01-10 μ M. Spotřeba NADH byla monitorována po dobu 20 minut za teploty 30 °C na základě následující změny absorbce při 340 nm. Výchozí rychlosti byly odhadovány z exponenciálního přiblížení nelineárních křivek representovaných strmostí tečny v čase $t = 0$ minut. IC_{50} byly odhadovány z přiblížení původních rychlostí ve standardním 4-parametrovém modelu a jsou typicky udávány jako střední hodnota $\pm$ standardní odchylka při opakovaných pokusech. Triclosan a komerční antibakteriální činidla a inhibitory FabI se běžně používají ve všech testech jako pozitivní kontrola. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají IC_{50} v rozmezí od 100,0 mikromolů do asi 0,05 mikromolů.

Příprava a purifikace krotonoyl-ACP:

Reakce obsahovaly 5 mg/ml *E. coli* apo-ACP, 0,8 mM krotonoyl-CoA (Fluka), 10 mM $MgCl_2$ a 30 μ M *S. pneumoniae* ACP syntázy v 50 mM NaHEPES, pH 7,5. Směs byla jemně

míchána magnetickým míchadlem za teploty 23 °C po dobu 2 hodin a reakce byla ukončena přidáním 15 mM EDTA. Reakční směs byla filtrována přes 0,2 mikronový filtr (Millipore) a aplikována na kolonu MonoQ (Pharmacia) ekvilibrovanou pomocí 20 mM Tris-Cl, pH 7,5. Kolona byla promývána pufrem, dokud nebyl odstraněn všechen nepříslušný materiál (pozorováno UV detekcí) a krotonoyl-ACP byl vymýván lineárním gradientem 0 až 400 mM NaCl.

Inhibiční test enzymu *S. aureus* FabI použitím krotonoyl-ACP:

Testy byly prováděny v polovičních 96-jamkových mikrotitračních destičkách. Sloučeniny byly hodnoceny v 150 µl testovací směsi obsahující 100 mM NaADA, pH 6,5 (ADA = N-[2-acetamido]-2-iminodioctová kyselina), 4 % glycerolu, 0,25 mM krotonoyl CoA, 50 µM NADPH a vhodné ředění *S. aureus* FabI. Inhibitory byly typicky v rozmezí 0,01-10 µM. Spotřeba NADPH byla monitorována po dobu 20 minut za teploty 30 °C na základě následující změny absorpce při 340 nm. Výchozí rychlosti byly odhadovány z exponenciálního přiblížení nelineárních křivek postupu reakce. IC₅₀ byly odhadovány z přiblížení původních rychlostí ve standardním 4-parametrovém modelu (Rovnice 1) a jsou typicky udávány jako střední hodnota ± standardní odchylka při opakovaných pokusech. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají v tomto testu IC₅₀ od okolo 100,0 mikromolů do asi 0,04 mikromolů. Zjevné K_i je vypočteno z Rovnice 2

předpokládající, že inhibice je kompetitivní s krotonoyl-ACP.

Rovnice 1: $v = \text{Rozsah} / (1 + [I] / \text{IC}_{50}) \cdot s + \text{pozadí}$

Rovnice 2: $K_i(\text{zjev.}) = \text{IC}_{50} / (1 + [S] / K_s)$

Inhibiční test enzymu FabK

FabK katalýzuje redukci enoyl-ACP se současnou oxidací NADH. Redukce krotonoyl-ACP na butyryl-ACP může být monitorována sledováním změny absorbce na 340 nm s tím, jak je NADH oxidována.

Testy byly prováděny v destičkách Costar 3696 s poloviční plochou v konečném testovacím objemu 150 μl na čtečce destiček Spectramax. Substráty (NADH a krotonoyl-ACP) byly inkubovány s enzymem FabK v 100 mM N-[2-acetamido]-2 iminodioctové kyselině (ADA), pH 6,5, 100 mM NH_4Cl , 4% glycerolu za teploty 30 °C a reakce byla monitorována na 340 nm.

Použitím výše uvedeného testu byly sloučeniny testovány na inhibici FabK. 30 μl inhibitoru bylo vloženo do jamky na destičce. 30 μl 250 μM zásobního roztoku NADH a 60 μl 67,5 μM zásobního roztoku krotonoyl ACP bylo potom přidáno do jamky. Destičky byly inkubovány za teploty 30 °C po dobu 5 minut. Reakce byla inicializována přidáním 30 μl 6,25 nM zásobního roztoku enzymu do jamky (také předem inkubováno

za teploty 30 °C). Reakce byla potom monitorována na A340 nm po dobu 30 minut za teploty 30 °C. Pozitivní kontroly byly reakce bez sloučeniny. Negativní kontroly byly reakce bez enzymu a bez sloučeniny. Finální koncentrace v testovací směsi byly 25 µM krotonoyl-ACP, 50 µM NADH a 1,25 nM enzymu.

IC₅₀ byly určeny pro sloučeniny prováděním testu pro 8 různých koncentrací sloučeniny (100 µM - 0,75 µM) v dvojím provedení. IC₅₀ byla vypočtena použitím software Grafit (v 4.09). Dva Fab K inhibitory podle předloženého vynálezu mají IC₅₀ přibližně 5 mikromolů.

Test antimikrobiální aktivity:

Celobuněčná antimikrobiální aktivita byla určena mikroředením média použitím procedury, kterou doporučuje National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), Dokument M7-A4, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically": Ssloučenina byla testována v sériových dvojitých ředěních v rozmezí od 0,06 do 64 mg/ml. Testované organismy byly zvoleny z následujících laboratorních kmenů: *Staphylococcus aureus* Oxford, *Staphylococcus aureus* WCUH29, *Streptococcus pneumoniae* ERY2, *Streptococcus pneumoniae* 1629, *Streptococcus pneumoniae* N 1387, *Enterococcus faecalis* I, *Enterococcus faecalis* 7, *Haemophilus influenzae* Q1, *Haemophilus influenzae* NEMC1, *Moraxella Catarrhalis* 1502, *Escherichia coli* 7623 AcrABEFD+, *Escherichia coli* 120

AcrAB-, *Escherichia coli* MG1655, *Escherichia coli* MG1658. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) byla určena jako nejnižší koncentrace sloučeniny, která inhibuje viditelný růst. Zrcadlová čtečka byla použita pro asistenci pro určení konce MIC.

Odborník v oboru by považoval každou sloučeninu s MIC menším než 256 µg/ml za potenciálně použitelnou sloučeninu. Výhodně mají sloučeniny použité v antimikrobiálních testech předloženého vynálezu hodnotu MIC menší než 128 µg/ml. Nejvýhodněji mají uvedené sloučeniny hodnotu MIC menší než 64 µg/ml.

Podle předloženého vynálezu výhodně testy inhibice enzymů Fab I a Fab K používají jako substrát krotonoyl-ACP a nikoli krotonoyl CoA. Předložený vynález proto také zahrnuje přípravu a purifikaci krotonoyl-ACP a použití tohoto purifikovaného enzymu v testech inhibice enzymů Fab I a Fab K. Krotonoyl ACP byl syntetizován použitím syntázy *S. pneumoniae* ACP pro katalýzu adice krotonoylové skupiny z krotonoyl-CoA na *E. coli* apo-acylový nosičový protein (apo-acyl nosič protein - ACP). Předložený vynález se také týká skutečnosti, že apo-acylový nosičový protein libovolného bakteriálního druhu, jako je protein z *Escherichia coli*, *Staphylococcus* a *Streptococcus*, může být použit v přípravě krotonoyl-ACP. Tato syntéza byla prováděna v přítomnosti chloridu hořečnatého v NaHEPES, pH 7,5. Reakce byla ukončena za 2 hodiny při reakční teplotě přibližně 20-30°C, výhodně za teploty 23°C.

Purifikovaný krotonoyl-ACP připravený výše se potom použije v testech Fab I a Fab K pro určení inhibitorů podle předloženého vynálezu. Testy mohou být například prováděny v destičkách Costar 3696 s poloviční plochou, výhodně s konečným testovacím objemem 150 μ l a s použitím čtečky destiček Spectramax. Výhodné substráty použité ve způsobech podle předloženého vynálezu jsou NADH, NADPH, analog NADH a krotonoyl-ACP. Dále se vynález týká výhodných způsobů zahrnujících krok inkubace substrátů s Fab I nebo Fab K v 100 mM N-[2-acetamido]-2-iminodioctové kyselině (ADA), pH 6,5. Tato reakce může být monitorována kromě jiných vlnových délek na 340 nm.

Následující příklady nejsou v žádném případě zamýšleny jako omezení rozsahu předmětu předloženého vynálezu, ale podávají ilustraci způsobu přípravy a použití sloučenin podle předloženého vynálezu. Mnoho dalších možných provedení je ihned zřejmých odborníkovi v oboru.

Příklady provedení vynálezu

Obecné poznámky

Protonová nukleární magnetické rezonanční spektra (^1H NMR) byla zaznamenávána buď při 300 nebo 360 MHz a chemické posuny jsou uváděny v částech na milion (δ) směrem dolů ve srovnání s vnitřním standardem tetramethylsilanem (TMS).

Zkratky pro NMR data jsou následující: s singlet, d = doublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet, dd = doublet doubletů, dt = doublet tripletů, app = zjevný (apparent), br = široký (broad). J indikuje NMR kopulační konstantu měřenou v Hertzech. CDCl_3 je deuteriochloroform, DMSO-d_6 je hexadeuteriodimethylsulfoxid a CD_3OD je tetradeuteriomethanol. Hmotová spektra byla získána použitím elektrosprejové (ES) ionizační techniky. Elementární analýzy prováděla společnost Quantitative Technologies Inc., Whitehouse, NJ. Teploty tání byly získány na Thomas-Hooverově přístroji pro měření teploty tání a jsou nekorigované. Všechny teploty jsou uváděny ve stupních Celsia. Tenkovrstvé destičky Analtech Silica Gel GF a E. Merck Silica Gel 60 F-254 byly použity pro chromatografii na tenké vrstvě. Mžiková chromatografie byla prováděna na silikagelu E. Merck Kieselgel 60 (230-400 mesh). Analytická HPLC byla prováděna na chromatografickém systému Beckman. Preparativní HPLC byla prováděna na chromatografickém systému Gilson. ODS se vztahuje k silikagelovému chromatografickému nosiči derivatizovanému oktadecylsilylem. YMC ODS-AQ[®] je ODS chromatografický nosič a je to registrovaná obchodní značka YMC Co. Ltd., Kyoto, Japonsko. PRP-1[®] je polymerní (styren-divinylbenzen) chromatografický nosič a je to registrovaná obchodní značka společnosti Hamilton Co., Reno, Nevada. Celite[®] je filtrační pomůcka založená na kyselinou promývané křemelině a je to registrovaná obchodní značka společnosti Manville Corp., Denver, Colorado.

Příprava 1

Příprava 1-methyl-2-(methyaminomethyl)-1*H*-indolu

a) Ethyl-1-methyl-1*H*-indol-2-karboxylát

NaH (60% disperze v minerálním oleji, 8,02 g, 200,49 mmolů) byl promýván hexanem, potom byl suspendován v bezvodém DMF (530 ml). Po částech byl přidán pevný ethyl-indol-2-karboxylát (25,29 g, 133,66 mmolů) v průběhu 5 - 10 minut, mezi adicemi byl ponechán čas na ukončení vývinu plynů. Po ukončení přidávání byla žlutá směs míchána po dobu 15 minut, potom byl přidán najednou methyljodid (42 ml, 668,3 mmolů). Reakce byla exothermická a vnitřní teplota vzrostla na 40 - 45°C. Po uplynutí 1 hodiny byla reakce zastavena přidáním 10% NH₄Cl (100 ml) a reakční směs byla koncentrována v rotační odparce (vysoké vakuum). Residuum bylo rozděleno mezi Et₂O (500 ml) a H₂O (100 ml) a vrstvy byly separovány. Et₂O vrstva byla promývána pomocí H₂O (100 ml), sušena (MgSO₄) a koncentrována a zanechala sloučeninu z názvu (27,10 g, kvantitativní výtěžek) ve formě světle žluté pevné látky. Tato látka byla použita bez dalšího čištění: TLC (10% EtOAc/hexan) R_f = 0,39.

b) N,1-Dimethyl-1*H*-indol-2-karboxamid

Suspenze ethyl-1-methyl-1*H*-indol-2-karboxylátu (27,10 g, 133,34 mmolů) ve 40% vodném CH₃NH₂ (300 ml) a MeOH (30 ml) byla míchána za teploty okolí. Pevná látka měla tendenci postupně se přichytávat na stěny baňky a byla periodicky

smývána pomocí MeOH. Baňka byla pevně uzátkována pro udržení materiálu uvnitř. Jak reakce postupovala, pevná látka se rozpustila, ale nakonec produkt začal precipitovat. Reakční směs byla míchána za teploty okolí po dobu 5 dní, potom byla koncentrována pro odstranění přibližně 200 ml rozpouštědla. Zbývajícím residuum bylo zředěno H₂O (300 ml) a pevná látka byla izolována podtlakovou filtrací a promývána H₂O. Sušení za teploty 50 - 60°C ve vysokém vakuu zanechalo sloučeninu z názvu (23,45 g, 93%) ve formě bledě žluté pevné látky:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,27 - 7,43 (m, 2 H), 7,10 - 7,20 (m, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,10 - 6,30 (m, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,01 (d, J = 4,9 Hz, 3 H).

c) 1-Methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indol

3-litrová 3-hrdlá baňka vybavená svrchním míchadlem byla naplněna N,1-dimethyl-1H-indol-2-karboxamidem (23,45 g, 124,58 mmolů) a bezvodým THF (170 ml). Roztok byl míchán zažímco roztok LiAlH₄ v THF (1,0 M, 250 ml, 250 mmolů) byl přidán injekční stříkačkou. Během přidávání prvních 50 ml LiAlH₄ roztoku se uvolňoval plyn. Po ukončení přidávání byl výsledný světle žlutý roztok mírně zahříván na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 23 hodin, byla reakční směs ochlazená v jedu a reakce byla zastavena postupným přidáním po kapkách H₂O (9,5 ml), 15% NaOH (9,5 ml) a H₂O (28,5 ml). Směs byla míchána po dobu 15 minut, potom byl filtrován přes vrstvu celitu® a filtrační vrstva byla důkladně promývána THF. Filtrát byl koncentrován a residuum bylo mžikově chromatografováno na silikagelu (10% MeOH/CHCl₃ obsahující

0,5% koncentrovaný NH_4OH). Sloučenina z názvu (20,17 g, 93%) byla získána ve formě žlutého oleje:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,02 - 7,35 (m, 3 H), 6,38 (s, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H).

Příprava 2

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové kyseliny
(Způsob A)

a) Benzyl-(E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylát

Roztok 2-amino-5-brompyridinu (2,25 g, 13,0 mmolů), benzylakrylátu (3,2 g, 19,7 mmolů), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,31 g, 1,4 mmolů), tri-ortho-tolylfosfinu (0,73 g, 2,4 mmolů) a diisopropylethylaminu (3,5 ml, 20,0 mmolů) v propionitrilu (50 ml) byl zahříván na teplotu zpětného toku přes noc. Tmavý směr byla filtrována přes vrstvu celitu® a filtrát byl koncentrován. Mžiková chromatografie na silikagelu (3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dala sloučeninu z názvu (1,3 g, 39%).

MS (ES) m/e 255 ($M + H$) $^+$.

b) (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)akrylová kyselina

Roztok benzyl-(E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylátu (1,3 g, 5,1 mmolů) a 1,0 N NaOH (10 ml, 10 mmolů) v MeOH byl zahříván na teplotu zpětného toku přes noc. Roztok byl koncentrován ve vakuu a residuum bylo rozpuštěno v H_2O . pH bylo upraveno na hodnotu 6 zředěným HCl a pevný precipitát

byl izolován podtlakovou filtrací a sušen pro získání sloučeniny z názvu (0,6 g, 72%) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 165 (M + H)+.

Příprava 3

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové kyseliny
(Způsob B)

a) (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)akrylová kyselina

Kyselina akrylová (23 ml, 0,33 molů) byla opatrně přidána do roztoku 2-amino-5-brompyridinu (25,92 g, 0,15 molů) a Na₂CO₃ (55,64 g, 0,53 molů) v H₂O (600 ml). Potom byl přidán PdCl₂ (0,53 g, 0,003 molů) a směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 24 hodin byla reakční směs ochlazena na teplotu okolí a filtrována a pH filtrátu bylo upraveno na hodnotu 6 pomocí vodného HCl. Byla přidána další H₂O (0,5 l) pro zlepšení míchání a směs byla míchána po dobu 1 hodin. pH bylo znovu upraveno na hodnotu 6, potom byla pevná látka izolována podtlakovou filtrací. Filtrační vrstva byla promývána postupně H₂O (2 x 0,5 l), studeným absolutním EtOH (100 ml) a Et₂O (2 x 250 ml). Sušení ve vysokém vakuu za zvýšené teploty dalo sloučeninu z názvu (15,38 g, 62%) ve formě snědé pevné látky:

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 6,53 (s, -2 H), 6,45 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,22 (d, J = 15,8 Hz, 1 H).

MS (ES) m/e 165 (M + H)+.

Příprava 4

Příprava 1-methyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-indazolu

a) Methyl (1-methyl-1*H*-indazol)karboxylát

Indazol-3-karboxylová kyselina (5,0 g, 30 mmolů), K₂CO₃ (12,4 g, 90 mmolů) a MeI (9,3 ml, 150 mmolů) byly zkombinovány v bezvodém DMF (100 ml) a zahřívány na teplotu 50 °C. Po uplynutí 18 hodin směs byla ochlazená na teplotu okolí a koncentrována ve vakuu. Residuum bylo vyjmuto v EtOAc a filtrováno a filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku. Residuum bylo chromatografováno na silikagelu (25% EtOAc/hexan) pro získání sloučeniny z názvu (3,88 g, 68%) ve formě žluté pevné látky:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (m, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 7,34 (m, 1 H), 4,19 (s, 3 H), 4,05 (s, 3 H).

b) N,1-Dimethyl-1*H*-indazol-3-karboxamid

Suspenze methyl-(1-methyl-1*H*-indazol)karboxylátu (3,88 g, 20,4 mmolů) v 40% vodném CH₃NH₂ (100 ml) a MeOH (5 ml) byla míchána za teploty okolí po dobu 4 hodin. Během této doby se ze suspenze stal roztok. Směs byla koncentrována na přibližně 1/3 objemu a během této doby produkt precipitoval ve formě bledě žluté pevné látky. Pevná látka byla izolována filtrací, promýván H₂O a sušena ve vakuu pro získání sloučeniny z názvu (3,42 g, 890), která byla dostatečně čistá pro použití v následujícím kroku:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (m, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 7,34 (m, 1 H), 6,95 (bs, 1 H), 4,19 (s, 3 H), 3,05 (d, $J = 12,0$ Hz, 3 H).

c) 1-Methyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-indazol

Do roztoku N,1-dimethyl-1*H*-indazol-3-karboxamidu (3,42 g, 18 mmolů) v bezvodém THF (90 ml) byl pomalu za teploty okolí přidán roztok LiAlH_4 v THF (1,0 M, 36 ml, 36 mmolů). Po uplynutí 2 hodin směs byla opatrně zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 4 hodin směs byla ochlazená na teplotu okolí a reakce byla zastavena přidáváním po kapkách 2,0 M NaOH, dokud se nevytvořila bílá pevná látka. Směs byla sušena (MgSO_4), filtrována a koncentrována za sníženého tlaku pro získání sloučeniny z názvu (3,28 g, 100%) ve formě oleje, který byl dostatečně čistý pro použití v následujícím kroku:

MS (ES) m/e 176 ($M + H$) $^+$.

Příprava 5

Příprava (E)-3-(3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-7-yl)akrylové kyseliny

a) 3,4-Dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin

Do suspenze 2*H*-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-onu (2,0 g, 13,3 mmolů) v bezvodém THF (40 ml) byl přidán roztok LiAlH_4 v THF (1,0 M, 26,6 ml, 26,6 mmolů) pomalu za teploty 0°C . Po uplynutí 1 hodiny byla reakce zastavena přidáváním 2,0 M

NaOH, dokud se nevytvořila pevná látka. Směs byla sušena (MgSO_4), filtrována a koncentrována za sníženého tlaku pro získání sloučeniny z názvu (1,44 g, 79%) ve formě bílé pevné látky, která byla dostatečně čistá pro použití v následujícím kroku:

MS (ES) m/e 137 ($M + H$)⁺.

b) 4-(terc.-butoxykarbonyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin

Do roztoku 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazinu (1,44 g, 10,6 mmolů) a di-terc.-butyldikarbonátu (2,78 g, 12,7 mmolů) v bezvodém THF (50 ml) byl přidán roztok LiHMDS v THF (1,0 M, 12,7 ml, 12,7 mmolů) po kapkách za teploty 0°C. Po uplynutí 30 minut reakce byla zastavena nasyceným NH_4Cl a směs byla extrahována EtOAc (3x). Zkombinované organické vrstvy byly sušeny (MgSO_4), filtrovány a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (40% EtOAc/hexan) dala sloučeninu z názvu (2,0 g, 80%) ve formě čirého oleje:

MS (ES) m/e 237 ($M + H$)⁺.

c) 4-(terc.-butoxykarbonyl)-7-brom-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin

Do roztoku 4-(terc.-butoxykarbonyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazinu (2,0 g, 8,46 mmolů) v MeOH (40 ml) byl přidán Br_2 (0,53 ml, 10,2 mmolů) po kapkách za teploty 0°C. Po uplynutí 1 hodiny byla směs koncentrována. Residuum bylo vyjmuto v 1:1 směsi Et_2O /hexan a filtrováno. Filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku pro získání

sloučeniny z názvu (1,27 g, 48%) ve formě oleje, který tuhnul ve vakuu:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 4,25 (m, 2 H), 3,92 (m, 2 H), 1,54 (s, 9 H).

d) (E)-3-[4-(terc.-butoxykarbonyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-yl]akrylová kyselina

Roztok 4-(terc.-butoxykarbonyl)-7-brom-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazinu (1,27 g, 4,03 mmolů), benzyl akrylátu (785 mg, 4,84 mmolů), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (45 mg, 0,20 mmolů), $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (122 mg, 0,4 mmolů) a $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ (1,76 ml, 10,1 mmolů) v propionitrilu (20 ml) byl zbaven plynů (3 x N_2 /vakuum) potom zahříván na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 18 hodin směs byla ochlazená na teplotu okolí a koncentrována. Mžiková chromatografie na silikagelu (25% EtOAc/hexan) dala sloučeninu z názvu (1,17 g, 73%) ve formě žlutého oleje:

MS (ES) m/e 397 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

e) (E)-3-(3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)akrylová kyselina

(E)-3-[4-(terc.-butoxykarbonyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-yl]akrylová kyselina (1,17 g, 2,95 mmolů) byla rozpuštěna v 4 N HCl v dioxanu (15 ml). Po uplynutí 72 hodin směs byla koncentrována. Residuum bylo vyjmuto v 1:1 MeOH/ H_2O (20 ml). Byl přidán 1,0 N LiOH (15 ml, 15 mmolů) a směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 18 hodin směs byla ochlazená na teplotu okolí a

koncentrována na přibližně 1/3 objemu. pH směsi bylo upraveno na hodnotu 6 použitím 10% HCl. Pevná látka byla izolována filtrací, promývána H₂O a sušena ve vakuu pro získání sloučeniny z názvu (315 mg, 52% v průběhu 2 kroků). MS (ES) m/e 207 (M + H)+.

Příprava 6

Příprava (E)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylové kyseliny

a) 1,2,3,4-Tetrahydro-1,8-naftyridin

1,8-Naftyridin (1,0 g, 7,68 mmolů) byl hydrogenován (50 psi) pomocí 10% Pd/C (100 mg) v absolutním ethanolu (40 ml) po dobu 18 hodin. Směs byla filtrována přes vrstvu Celitu® a filtrát byl koncentrován pro získání sloučeniny z názvu (1,04 g), která byla dostatečně čistá pro použití v následujícím kroku:

MS (ES) m/e 135 (M + H)+.

b) 1-(terc.-butoxykarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftyridin

Do roztoku 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftyridinu (1,04 g, 7,68 mmolů) a di-terc.-butyldikarbonátu (2,01 g, 9,22 mmolů) v bezvodém THF (40 ml) byl přidán roztok LiHMDS v THF (1,0 M, 9,22 ml, 9,22 mmolů) po kapkách za teploty 0°C. Po uplynutí 30 minut byla reakce zastavena nasyceným NH₄Cl a směs byla extrahována pomocí EtOAc (3x). Zkombinované organické

vrstvy byly sušeny (MgSO_4), filtrovány a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (40% EtOAc/hexan) dala sloučeninu z názvu (1,37 g, 76% v průběhu 2 kroků) ve formě oranžového oleje, který tuhnul ve vakuu:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (m, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 3,77 (m, 2 H), 2,75 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 1,54 (s, 9 H).

c) 1-(terc.-butoxykarbonyl)-6-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftyridin

Do roztoku 1-(terc.-butoxykarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftyridinu (1,37 g, 5,85 mmolů) v CH_2Cl_2 (30 ml) byl přidán ledový HOAc (3,4 ml, 58,5 mmolů) a NBS (1,09 g, 6,14 mmolů). Po uplynutí 72 hodin směs byla promývána 2 .0 M NaOH, H_2O a solným roztokem. Směs byla sušena (MgSO_4 , filtrována a koncentrována za sníženého tlaku pro získání sloučeniny z názvu (1,79 g, 98%), která byla dostatečně čistá pro použití v následujícím kroku:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 3,77 (m, 2 H), 2,75 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 1,54 (s, 9 H).

d) Benzyl (E)-3-[8-(terc.-butoxykarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl]akrylát

Roztok 1-(terc.-butoxykarbonyl)-6-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftyridinu (1,79 g, 5,70 mmolů), benzylakrylátu (1,11 g, 6,84 mmolů), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (65 mg, 029 mmolů), $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$

(173 mg, 0,57 mmolů) a (i-Pr)₂NEt (2,5 ml, 14,25 mmolů) v propionitrilu (30 ml) byl zbaven plynů (3 x N₂/vakuum) a potom zahříván na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 18 hodin směs byla ochlazena na teplotu okolí a koncentrována. Mžiková chromatografie na silikagelu (25% EtOAc/hexan) dala sloučeninu z názvu (1,21 g, 54%) ve formě žluté pevné látky:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,40 (m, 5 H), 6,43 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 3,77 (m, 2 H), 2,75 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 1,54 (s, 9 H).

e) (E)-3-(5,6,7,8-Tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylová kyselina

Benzyl (E)-3-[8-(terc.-butoxykarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl]akrylát (1,21 g, 3,07 mmolů) byl rozpuštěn v 4 N HCl v dioxanu (15 ml). Po uplynutí 18 hodin směs byla koncentrována. Residuum bylo vyjmuto v 1:1 MeOH/H₂O (15 ml). Byl přidán 1,0 N LiOH (15 ml, 15 mmolů) a směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 18 hodin směs byla ochlazena na teplotu okolí a koncentrována na přibližně 1/3 objemu. pH směsi bylo upraveno na hodnotu 6 použitím 10% HCl. Pevná látka byla izolována filtrací, promývána H₂O a sušena ve vakuu pro získání sloučeniny z názvu (180 mg, 29% v průběhu 2 kroků).

MS (ES) m/e 205 (M + H)+.

Příprava 7

Příprava 2-(methylaminomethyl)thieno[2,3-b]thiofenu

a) 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)thiofen

Do roztoku thiofen-3-karboxaldehydu (5,0 g, 44,58 mmolů) v benzenu (200 ml) byl přidán ethylenglykol (25 ml, 445,8 mmole) a hydrát kyseliny p-toluensulfonové (848 mg, 4,458 mmolů). Směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku s použitím Dean-Starkova lapače. Po uplynutí 18 hodin směs byla ochlazená na teplotu okolí, promývána nasyceným NaHCO_3 a potom H_2O , sušena (MgSO_4) a koncentrována za sníženého tlaku pro získání sloučeniny z názvu (6,32 g, 91%) ve formě světle jantarově zbarveného oleje:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 4,12-3,99 (m, 4 H).

b) 2-(Karboethoxymethylthio)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)thiofen

Do roztoku 3-(1,3-dioxolan-2-yl)thiofenu (5,32 g, 40,46 mmolů) v bezvodém THF (200 ml) byl přidán roztok n-BuLi v hexanu (1,7 M; 28,8 ml, 49 mmolů) pomalu za teploty -78°C . Po uplynutí 30 minut byla najednou přidána síra (1,57 g, 49 mmolů). Po uplynutí 30 minut byl pomalu přidán ethylbromacetát (7,4 ml, 66,87 mmolů) a po dalších 30 minutách byla směs zahřáta na teplotu okolí. Po uplynutí 2 hodin za teploty okolí směs byla koncentrována za sníženého tlaku. Residuum bylo vyjmut v Et_2O , promýváno H_2O (3x), sušeno (MgSO_4) a koncentrováno pro získání sloučeniny z názvu ve formě oleje, který byl dostatečně čistý pro použití v následujícím kroku.

03.04.00

c) 2-(Karboethoxymethylthio)-3-formylthiofen

Do roztoku 2-(karboethoxymethylthio)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)thiofenu (z kroku b) v acetonu (200 ml) byla přidána p-toluensulfonová kyselina (761 mg, 4,0 mmolů) za teploty okolí. Po uplynutí 18 hodin byla směs koncentrována. Residuum bylo vyjmuto v Et₂O, promýváno nasyceným NaHCO₃, H₂O (2x), sušeno (MgSO₄) a koncentrováno za sníženého tlaku pro získání sloučeniny z názvu ve formě oleje, který byl dostatečně čistý pro použití v následujícím kroku.

d) Ethyl thieno[2,3-b]thiofen-2-karboxylát

Do roztoku 2-(karboethoxymethylthio)-3-formylthiofenu (z kroku c) v MeOH (200 ml) byl přidán DBU (0,6 ml, 4,0 mmolů) za teploty 0°C. Po uplynutí 1 hodiny byla směs zahřáta na teplotu okolí a koncentrována. Residuum bylo vyjmuto v EtOAc, promýváno 10% HCl, H₂O (3x), sušeno (MgSO₄) a koncentrováno. Mžiková chromatografie na silikagelu (50% toluen/hexan) dala sloučeninu z názvu (3,84 g, 45% v průběhu 4 kroků) ve formě bělavé pevné látky:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), methylester 3,92 (s, 3 H), ethylester 4,38 (q, J = 7,1 Hz, 2 H) a 1,41 (t, J = 2,4 Hz, 3 H).

e) N-Methyl-2-(thieno[2,3-b]thiofen)karboxamid

Suspenze ethyl-thieno[2,3-b]thiofen-2-karboxylátu (3,84 g, 18,1 mmolů) ve 40% vodném CH_3NH_2 (100 ml) a MeOH (10 ml) byla míchána za teploty okolí po dobu 18 hodin. Během této doby se ze suspenze stal roztok. Směs byla koncentrována na přibližně 1/3 objemu a během této doby precipitoval produkt. Pevná látka byla izolována filtrací, promývána H_2O a sušena ve vakuu pro získání sloučeniny z názvu (3,01 g, 85%):

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,60 (bs, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,67 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 2,78 (d, $J = 4,6$ Hz, 3 H).

f) 2-(Methylaminomethyl)thieno[2,3-b]thiofen

Do roztoku N-methyl-2-(thieno[2,3-b]thiofen)karboxamidu (3,01 g, 15,26 mmolů) v bezvodém THF (75 ml) byl přidán roztok LiAlH_4 v THF (1,0 M, 30 ml, 30 mmolů) pomalu za teploty okolí. Když skončil vývin plynů směs byla opatrně zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 18 hodin směs byla ochlazena na teplotu okolí a reakce byla zastavena přidáním po kapkách 2,0 M NaOH, dokud se nevytvořila bílá pevná látka. Směs byla sušena nad MgSO_4 , filtrována a koncentrována za sníženého tlaku pro získání sloučeniny z názvu (2,18 g, 78%) ve formě hnědého oleje:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H).

Příprava 2-(methylaminomethyl)thieno[3,2-b]thiofenu

a) N-Methyl-2-(thieno[3,2-b]thiofen)karboxamid

EDC (624 mg, 3,26 mmolů) byl přidán do roztoku thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny (500 mg, 2,71 mmolů), CH_3NH_2 (2,0 M v THF, 2,7 ml, 5,42 mmolů), HOBt . H_2O (440 mg, 3,26 mmolů) a Et_3N (0,95 ml, 6,78 mmolů) v bezvodém DMF (14 ml) za teploty okolí. Po uplynutí 18 hodin směs byla zředěna H_2O a extrahována EtOAc (3x). Zkombinované organické vrstvy byly sušeny (MgSO_4) a koncentrovány pro získání sloučeniny z názvu (415 mg, 78%), která byla dostatečně čistá pro použití v následujícím kroku:

^1H NMR (440 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (s, 1 H), 7,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 3,02 (d, $J = 4,9$ Hz, 3 H).

b) 2-(Methylaminomethyl)thieno[3,2-b]thiofen

Do roztoku N-methyl-2-(thieno[3,2-b]thiofen)karboxamidu (415 mg, 2,1 mmolů) v bezvodém THF (10 ml) byl přidán roztok LiAlH_4 v THF (1,0 M, 4,2 ml, 4,2 mmolů) pomalu za teploty okolí. Když skončil vývin plynů, směs byla opatrně zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 18 hodin směs byla ochlazená na teplotu okolí a reakce byla zastavena přidáním po kapkách 2,0 M NaOH, dokud se nevytvořila bílá pevná látka. Směs byla sušena (MgSO_4), filtrována a koncentrována pro získání sloučeniny z názvu (361 mg, 94%) ve formě hnědého oleje:

03.04.02

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 2,50 (s, 3 H).

Příprava 9

Příprava (E)-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)akrylové kyseliny

a) 5-Brom-2,3-diaminopyridin

Do suspenze 2-amino-5-brom-3-nitropyridinu (2,0 g, 9,17 mmolů) v absolutním EtOH (50 ml) byl přidán hydrát SnCl_2 (9,3 g, 41,3 mmolů), potom směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 3 hodin směs byla ochlazená na teplotu okolí a koncentrována. Residuum bylo vyjmuto v 2,0 M NaOH a extrahováno EtOAc (3x). Zkombinované organické vrstvy byly sušeny (MgSO_4), filtrovány a koncentrovány pro získání sloučeniny z názvu (1,69 g, 98%), která byla dostatečně čistá pro použití v následujícím kroku:

MS (ES) m/e 188/190 ($M + H$) $^+$.

b) 6-Brom-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

5-Brom-2,3-diaminopyridin (1,69 g, 8,99 mmolů) byl vyjmut v 96% kyselině mravenčí (50 ml) a zahříván na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 18 hodin směs byla ochlazená na teplotu okolí a koncentrována. Residuum bylo vyjmuto v H_2O a pH bylo upraveno na hodnotu 7 pomocí 2,0 M NaOH.

Sloučenina z názvu (1,54 g, 87%) byla izolována ve formě pevné látky filtrací, promývána H₂O a sušena ve vakuu:

MS (ES) m/e 198/200 (M + H)+.

c) 6-Brom-4-trityl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Do suspenze 6-brom-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (1,2 g, 6,06 mmolů) v CH₂Cl₂ (30 ml) byl přidán Et₃N (1,3 ml, 9,09 mmolů) a potom tritylchlorid (2,03 g, 7,27 mmolů) za teploty okolí. Po uplynutí 72 hodin směs byla promývána H₂O (2x) a solným roztokem, potom byla sušena (MgSO₄), filtrována a koncentrována za sníženého tlaku pro získání sloučeniny z názvu, která byla použita přímo v následujícím kroku.

d) Benzyl (E)-3-(4-trityl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)akrylát

Roztok 6-brom-4-trityl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridinu (z kroku a) (6,06 mmolů), benzylakrylátu (1,18 g, 7,27 mmolů), Pd(OAc)₂ (67 mg, 0,30 mmolů), P(*o*-tolyl)₃ (183 mg, 0,6 mmolů) a (i-Pr)₂NEt (2,64 ml, 15,15 mmolů) v propionitrilu (30 ml) byla zbavena plynů (3 x N₂/vakuum) a potom zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 4 hodin směs byla ochlazená na teplotu okolí a koncentrována. Mžiková chromatografie na silikagelu (30% EtOAc/hexan) dala sloučeninu z názvu (1,75 g, 55% v průběhu 2 kroků) ve formě bělavé pěny:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,77 (d, *J* = 16,0 Hz,

03.04.02

1 H), 7,42-7,11 (m, 20 H), 6,48 (d, $J = 16,0$ Hz, 1 H), 5,25 (s, 2 H).

d) (E)-3-(3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)akrylová kyselina

Benzyl-(E)-3-(4-trityl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)akrylát (1,75 g, 3,35 mmolů) byl rozpuštěn v 4 N HCl v dioxanu (20 ml). Po uplynutí 1 hodiny byla směs koncentrována. Residuum bylo vyjmuto v 1:1 MeOH/H₂O (15 ml). Byl přidán 2,0 N NaOH (15 ml, 15 mmolů) a směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 18 hodin směs byla ochlazená na teplotu okolí a koncentrována na přibližně 1/3 objemu. pH směsi bylo upraveno na hodnotu 4 použitím 10% HCl. Pevná látka byla izolována filtrací, promývána H₂O a sušena ve vakuu pro získání sloučeniny z názvu (329 mg, 52% v průběhu 2 kroků) ve formě bílé pevné látky:

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,10 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,20 (d, $J = 16,0$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J = 16,0$ Hz, 1 H).

Příprava 10

Příprava 6-methyl-5-(methylaminomethyl)-6H-thieno[2,3-b]pyrrolu

a) Ethyl-(Z)-2-azido-3-(thiofen-3-yl)akrylát

Do roztoku thiofen-3-karboxaldehydu (500 mg, 4,46 mmolů) a ethyl-2-azidoacetátu (863 mg, 6,69 mmolů) v absolutním EtOH

(20 ml) byl přidán NaOEt (21 %, 2,2 ml, 6,69 mmolů) za teploty 0°C. Po uplynutí 1 hodin byla reakce zastavena nasyceným NH₄Cl a směs byla extrahována Et₂O (3x). Zkombinované organické vrstvy byly sušeny (MgSO₄), filtrovány a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (50% CHCl₃/hexan) dala sloučeninu z názvu (208 mg, 21%) ve formě bledě žlutého oleje:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (m, 1 H), 7,49 (m, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

b) Ethyl-6*H*-thieno[2,3-*b*]pyrrol-5-karboxylát

Roztok ethyl-(*Z*)-2-azido-3-(thiofen-3-yl)akrylátu (208 mg, 0,93 mmolů) v xylenu (5 ml) byla zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 30 minut směs byla ochlazená na teplotu okolí a koncentrována pro získání sloučeniny z názvu (175 mg, 96%), která byla dostatečně čistá pro použití v následujícím kroku:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,26 (bs, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 6,91 (m, 1 H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

c) N,6-Dimethyl-6*H*-thieno[2,3-*b*]pyrrol-5-karboxamid

Do roztoku ethyl-6*H*-thieno[2,3-*b*]pyrrol-5-karboxylátu (175 mg, 0,9 mmolů, viz J. Het. Chem. 1984, 21, 215-217) a MeI (0,08 ml, 1,35 mmolů) v bezvodém DMF (5 ml) byl přidán NaH (60% disperze v minerálním oleji, 43 mg, 1,08 mmolů) za

teploty 0°C. Po uplynutí 2 hodin byla reakce zastavena nasyceným NH₄Cl a směs byla extrahována EtOAc (3x). Zkombinované organické vrstvy byly sušeny (MgSO₄), filtrovány a koncentrovány na olej.

Roztok výše uvedeného oleje v 40% vodného CH₃NH₂ (20 ml) a MeOH (1 ml) byl míchán za teploty okolí po dobu 18 hodin. Směs byla koncentrována na přibližně 1/3 objemu a během této doby produkt precipitoval. Pevná látka byla izolována filtrací, promývána H₂O a sušena ve vakuu pro získání sloučeniny z názvu (134 mg, 74% v průběhu 2 kroků).

MS (ES) m/e 195 (M + H)+.

d) 6-Methyl-5-(methylaminomethyl)-6H-thieno[2,3-b]pyrrol

Do roztoku N,6-dimethyl-6H-thieno[2,3-b]pyrrol-5-karboxamidu (134 mg, 0,69 mmolů) v bezvodém THF (5 ml) byl přidán roztok LiAlH₄ v THF (1,0 M, 1,38 ml, 1,38 mmolů) pomalu a za teploty okolí. Když skončil vývin plynů, směs byla opatrně zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 2 hodin směs byla ochlazená na teplotu okolí a reakce byla zastavena přidáním po kapkách 2M NaOH, až se vytvořila bílá pevná látka. Směs byla sušena (MgSO₄), filtrována a koncentrována pro získání sloučeniny z názvu ve formě hnědého oleje (142 mg, 100%), který byl dostatečně čistý pro použití v následujícím kroku:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H).

03.04.02

Příprava 11

Příprava (E)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)akrylové kyseliny

a) Benzyl (E)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)akrylát

Postupujíce způsobem, popsáným v Přípravě 2 (a), ale s použitím 5-brom-2-aminopyrimidinu (1,95 g, 11,2 mmolů) namísto 2-amino-5-brompyridinu, sloučenina z názvu (2,25 g, 79%) byla připravena ve formě světle oranžové pevné látky:
MS (ES) m/e 256 (M + H)+.

b) (E)-3-(2-Aminopyrimidin-5-yl)akrylová kyselina

Postupujíce způsobem, popsáným v Přípravě 2 (b), ale s použitím benzyl-(E)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)akrylátu (2,93 g, 11,5 mmolů) namísto benzyl-(E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylátu, sloučenina z názvu (1,71 g, 90%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:
MS (ES) m/e 166 (M + H)+.

Příprava 12

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-methylakrylové kyseliny

a) Methyl (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-methylakrylát

Postupujíce způsobem, popsáným v Přípravě 2 (a), ale s použitím methylkrotonátu (4,33 g, 43,3 mmolů) namísto

03.04.02

benzylakrylátu, sloučenina z názvu (1,0 g, 18%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 193 (M + H)+.

b) (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-methylakrylová kyselina

Postupujícе způsobem, popsaným v Přípravě 2 (b), ale s použitím methyl-(E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-methylakrylátu (1,0 g, 5,2 mmolů) namísto benzyl-(E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylátu, sloučenina z názvu (0,83 g, 90%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 179 (M + H)+.

Příprava 13

Příprava (E)-3-(6-amino-2-methylpyridin-3-yl)akrylové kyseliny

a) Benzyl-(E)-3-(6-amino-2-methylpyridin-3-yl)akrylát

Postupujícе způsobem, popsaným v Přípravě 2 (a), ale s použitím 2-amino-5-brom-6-methylpyridinu (5,00 g, 26,7 mmolů) namísto 2-amino-5-brompyridinu, sloučenina z názvu (5,58 g, 78%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 269 (M + H)+.

b) (E)-3-(6-Amino-2-methylpyridin-3-yl)akrylová kyselina

Postupujícе způsobem, popsaným v Přípravě 2 (b), ale s použitím benzyl-(E)-3-(6-amino-2-methylpyridin-3-yl)akrylátu (2,20 g, 8,2 mmolů) namísto benzyl-(E)-3-(6-

03.04.02

aminopyridin-3-yl)akrylátu, sloučenina z názvu (1,31 g, 90%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:
MS (ES) m/e 179 (M + H)+.

Příprava 14

Příprava (E)-3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)akrylové kyseliny

a) Benzyl (E)-3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)akrylát

Postupujícе způsobem, popsaným v Přípravě 2 (a), ale s použitím 2-amino-5-brom-3-methylpyridinu (5,00 g, 26,7 mmolů) namísto 2-amino-5-brompyridinu, sloučenina z názvu (6,37 g, 89%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:
MS (ES) m/e 269 (M + H)+.

b) (E)-3-(6-Amino-5-methylpyridin-3-yl)akrylová kyselina

Postupujícе způsobem, popsaným v Přípravě 2 (b), ale s použitím benzyl-(E)-3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)akrylátu (5,00 g, 18,6 mmolů) namísto benzyl-(E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylátu, sloučenina z názvu (2,98 g, 90%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:
MS (ES) m/e 179 (M + H)+.

Příprava 15

Příprava (E)-3-[6-amino-5-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl)akrylové kyseliny

03.04.03

a) 2-Amino-3-(hydroxymethyl)pyridin

Do roztoku 2-aminonikotinové kyseliny (20,5 g, 148:1 mmolů) v THF byl přidáván hydrid lithno-hlinitý (300 ml, 1,0 M v THF) v průběhu 30 minut. Reakční roztok byl zahříván na teplotu zpětného toku po dobu 18 hodin a potom byl ochlazen teplotu okolí. Reakce byla zastavena postupným přidáním po kapkách H_2O (11,5 ml), 15% NaOH (11,5 ml) a H_2O (34,5 ml). Směs byla míchána po dobu 15 minut, potom byla filtrována přes vrstvu celitu® a filtrační vrstva byla důkladně promývána THF následovaným 5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$. Filtrát byl koncentrován pro získání sloučeniny z názvu (15,24 g, 83%) ve formě voskovité světle žluté pevné látky:
MS (ES) m/e 125 (M + H)+.

b) 2-Amino-5-brom-3-(hydroxymethyl)pyridin

Do roztoku 2-amino-3-(hydroxymethyl)pyridinu (13,0 g, 116,0 mmolů) v CH_2Cl_2 (300 ml) byl za teploty okolí přidán NBS (22,71 g, 127,6 mmolů). Po ukončení míchání za teploty okolí po dobu 45 minut byl reakční roztok koncentrován a residuum bylo rozpuštěno v CHCl_3 . Výsledná suspenze byla filtrována a filtrát byl koncentrován na tmavý olej. Purifikace na silikagelu (EtOAc) poskytla sloučeninu z názvu (78%, 18,36 g) ve formě snědé pevné látky:
MS (ES) m/e 204 (M + H)+.

c) Benzyl-(E)-3-[6-amino-5-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl]akrylát

03.04.02

Postupujíce způsobem, popsáným v Přípravě 2 (a), ale s použitím 2-amino-3-(hydroxymethyl)-5-brompyridinu (1,10 g, 5,42 mmolů) namísto 2-amino-5-brompyridinu, sloučenina z názvu (1,25 g, 81 %) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 285 (M + H)+.

d) (E)-3-[6-Amino-5-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl]akrylová kyselina

Postupujíce způsobem, popsáným v Přípravě 2 (b) ale s použitím benzyl-(E)-3-[6-amino-5-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl]akrylátu (1,10 g, 5,42 mmolů) namísto benzyl-(E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylátu, sloučenina z názvu (0,68 g, 65%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 194 (M + H)+.

Příprava 16

Příprava 6-brom-3,4-dihydro-1H-1,8-naftyridin-2-onu

a) 2-Amino-5-brom-3-(brommethyl)pyridin, hydrobromid

Roztok 2-amino-5-brom-3-hydroxymethylpyridinu (5,00 g, 24,6 mmolů) z Přípravy 14 (b) v 48% vodném HBr (50 ml) byl zahříván na teplotu zpětného toku po dobu 12 hodin. Reakční směs byla koncentrována a toluen byl použit pro azeotropování reziduální H₂O. Výsledná světle hnědá pevná látka byla umístěna do vysokého vakua přes noc a použita přímo.

03.04.02

b) Methyl-(±)-6-brom-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1*H*-1,8-naftyridin-3-karboxylát

Do roztoku methoxidu sodného (20,57 ml, 25% hmot. v CH₃OH) v CH₃OH (75 ml) byl přidán dimethylmalonát (11,87 g, 89,9 mmolů). Po uplynutí 30 minut byla hydrobromidová sůl 2-amino-5-brom-3-(brommethyl)pyridinu, připravená výše, přidána do methoxidového roztoku a reakční směs byla míchána za teploty okolí přes noc. Reakční produkt byl koncentrován do sucha ve vakuu a potom suspendován v 1:1 H₂O/Et₂O. Zbývající pevné látky byly filtrovány a promývány pomocí H₂O a potom hexanem pro získání sloučeniny z názvu (4,08 g, 58 %) ve formě bílé pevné látky po sušení:

MS (ES) m/e 286 (M + H)+.

c) 6-Brom-3,4-dihydro-1*H*-1,8-naftyridin-2-on

Do roztoku methyl (±)-6-brom-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1*H*-1,8-naftyridin-3-karboxylátu (2,00 g, 7,0 mmolů) v CH₃OH (75 ml) byl přidán 1,0 M NaOH (30 ml). Reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 4 hodin a potom ochlazena na teplotu okolí. Reakční směs byla neutralizována pomocí 1,0 M HCl (30 ml) a potom byla zahřívána na teplotu zpětného toku přes noc. Reakční suspenze byla koncentrována do sucha a residua byla suspendována v 95:5 CHCl₃/CH₃OH. Pevné látky byly odstraněny filtrací a filtrát byl koncentrován pro získání sloučeniny z názvu (1,40 g, 88%) ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 228 (M + H)+.

Příprava 17

Příprava (E)-3-[6-amino-5-[(2-hydroxyethylamino)karbonyl]-pyridin-3-yl]akrylové kyseliny

a) 2-Amino-5-brom-N-(2-hydroxyethyl)nikotinamid

EDC (2,91 g, 15,2 mmolů) byl přidán do roztoku 2-amino-5-bromnikotinové kyseliny (3,00 g, 13,8 mmolů), ethanolaminu (0,93 g, 15,2 mmolů), HOBt . H₂O (2,05 g, 15,2 mmolů) a diisopropylethylaminu (2,64 ml, 15,2 mmolů) v DMF (50 ml) za teploty okolí a reakční roztok byl míchán přes noc. Reakční směs byla vlita do H₂O (200 ml) a výsledná směs byla extrahována EtOAc (2 x 200 ml). Zkombinované organické extrakty byly promývány H₂O a solným roztokem a potom sušeny nad Na₂SO₄. Koncentrace organických extraktů poskytla sloučeninu z názvu ve formě žluté pevné látky, která byla použita bez dalšího čištění:

MS (ES) m/e 261 (M + H)+.

b) Benzyl-(E)-3-[6-amino-5-[(2-hydroxyethylamino)karbonyl]-pyridin-3-yl]akrylát

Postupující způsobem, popsaným v Přípravě 2 (a), ale s použitím 2-amino-5-brom-N-(2-hydroxyethyl)nikotinamidu (2,70 g, 10,4 mmolů) namísto 2-amino-5-brompyridinu, sloučenina z názvu (2,67 g, 75%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 342 (M + H)+.

c) (E)-3-(6-Amino-5-[(2-hydroxyethylamino)karbonyl]pyridin-3-yl)akrylová kyselina

Postupující způsobem, popsaným v Přípravě 2 (b), ale s použitím benzyl-(E)-3-[6-amino-5-[(2-hydroxyethylamino-karbonyl]pyridin-3-yl)akrylátu (2,67 g, 7,8 mmolů) namísto benzyl-(E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylátu, sloučenina z názvu (1,37 g, 70%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 252 (M + H)+.

Příprava 18

Příprava 6-brom-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-onu

a) 2-Amino-5-brom-3-(methylaminomethyl)pyridin

Roztok 2-amino-5-brom-3-(hydroxymethyl)pyridinu (5,00 g, 24,6 mmolů) z Přípravy 14 (b) ve 48% vodném HBr (50 ml) byl zahříván na teplotu zpětného toku po dobu 12 hodin. Reakční směs byla koncentrována a toluen byl použit pro azeotropování reziduální H₂O. Výsledná světle hnědá pevná látka byla umístěna do vysokého vakua přes noc a použita přímo.

Roztok hydrobromidové soli 2-amino-3-(brommethyl)-5-brompyridinu (připravené výše) ve 40% vodném methylaminu (50 ml) a THF (50 ml) byl míchán za teploty okolí přes noc v tlakové láhvi. Reakční roztok byl koncentrován a

extrahován EtOAc (2 x 100 ml). Zkombinované organické fáze byly promývány pomocí H₂O, sušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány. Purifikace na silikagelu poskytla sloučeninu z názvu (4,25 g, 80 %) ve formě žlutého oleje:
MS (ES) m/e 217 (M + H)+.

b) 6-Brom-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-on

Do roztoku dimethylkarbonátu (2,14 g, 23,7 mmolů) a methoxidu sodného (1,0 ml, 4,5 mmolů, 25% hmot. v CH₃OH) v CH₃OH (25 ml) byl přidán 2-amino-5-brom-3-(methylaminomethyl)pyridin (1,0 g, 4,62 mmolů). Reakční směs byla zahřívána za teploty 50 °C přes noc, zředěna pomocí H₂O (1 ml) a koncentrována. DO reakčního residua byl přidán toluen a obsah byl zahříván na teplotu zpětného toku po dobu 12 hodin v Dean-Starkově zařízení. Potom byla reakční směs ochlazená na teplotu okolí, zředěna EtOAc a promývána H₂O. Purifikace na silikagelu (9:1 CHCl₃/CH₃OH obsahující 5% NH₄OH) dala sloučeninu z názvu (0,75 g, 67 %) ve formě bělavé pevné látky:
MS (ES) m/e 243 (M + H)+.

Příprava 19

Příprava 4-methyl-5-(methylaminomethyl)-4H-thieno[3,2-b]pyrrolu

a) Ethyl 4-methyl-4H-thieno[3,2-b]pyrrol-5-karboxylát

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 1 (a), ale s použitím ethyl 4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrol-5-karboxylátu (1,30 g, 6,7 mmolů, viz J. Het. Chem. 1984, 21, 215-217) namísto ethyl-indol-2-karboxylátu, sloučenina z názvu (1,35 g, 97%) byla připravena ve formě žluté pevné látky:
MS (ES) *m/e* 210 (*M* + *H*)⁺.

b) *N*,4-Dimethyl-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrol-5-karboxamid

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 1(b), ale s použitím ethyl 4-methyl-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrol-5-karboxylátu (1,35 g, 6,5 mmolů) namísto ethyl-1-methylindol-2-karboxylátu, sloučenina z názvu (1,19 g, 95%) byla připravena ve formě žluté pevné látky:
MS (ES) *m/e* 195 (*M* + *H*)⁺.

c) 4-Methyl-5-(methylaminomethyl)-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrol

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 1 (c), ale s použitím *N*,4-dimethyl-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrol-5-karboxamidu (0,70 g, 3,6 mmolů) namísto *N*,1-dimethylindol-2-karboxamidu, sloučenina z názvu (0,60 g, 92%) byla připravena ve formě žlutého oleje:
MS (ES) *m/e* 181 (*M* + *H*)⁺.

Příprava 20

Příprava hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu

a) *N*,3-Dimethylinden-2-karboxamid

EDC (1,53 g, 0,01 molů) byl přidán do roztoku 3-methyl-2-inden-2-karboxylové kyseliny (1,9.1 g, 0,01 molů), hydrochloridu methylaminu (0,675 g, 0,01 molů), HOBt . H₂O (1,53 g, 0,01 molů) a triethylaminu (4,0 ml, 0,028 molů) v bezvodém DMF (80 ml) za teploty okolí. Reakční směs byla míchána přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo zředěno 5% NaHCO₃ a výsledný bílý precipitát byl izolován, promýván vodou a sušen za teploty 50°C ve vakuovém peci pro získání sloučeniny z názvu (1,6 g, 86%) ve formě bílé pevné látky:
MS (ES) m/e 188,2 (M + H)+.

b) 3-Methyl-2-(methylaminomethyl)inden, hydrochlorid

Plamenem vysušená baňka byla naplněna bezvodým THF (15 ml) následovaným pevným hydridem lithno-hlinitým (760 mg, 0,02 molů) za teploty 0 °C. Směs byla míchána po dobu 15 minut, potom byl po kapkách přidán roztok N,3-dimethylinden-2-karboxamidu (1,5 g, 0,008 molů) v bezvodém THF (20 ml). Po ukončení přidávání byla reakční směs opatrně zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 30 hodin, potom byla ochlazená v ledu a reakce byla zastavena pomocí H₂O (1,4 ml) a NaF (2,5 g, 0,06 molů). Reakční směs byla míchána po dobu 40 minut a potom byla filtrována přes vrstvu celitu® a filtrační vrstva byla promývána THF. Filtrát byl sušen nad K₂CO₃, filtrován a koncentrován na olej, který byl rozpuštěn v bezvodém ethyletheru a zpracováván 4 M HCl v diethyletheru. Precipitovaná světle snědá pevná látka byla izolována podtlakovou filtrací a promývána diethyletherem.

03.04.02

Sušení za teploty 50 °C ve vakuové peci dalo sloučeninu z názvu (1,05 g, 80,7%) ve formě světle snědé pevné látky:
MS (ES) m/e 174,2 (M + H)+.

Příprava 21

Příprava hydrochloridu 2-(methylaminomethyl)indenu

a) N-Methylinden-2-karboxamid

Postupujícе způsobem, popsaným v Přípravě 20 (a), ale s použitím 2-inden-karboxylové kyseliny namísto 3-methyl-2-inden-2-karboxylové kyseliny, sloučenina z názvu byla získána ve formě bílé krystalické pevné látky (1,45 g, 83,39%).

MS (ES) m/e 174,2 (M + H)+.

b) 2-(Methylaminomethyl)inden, hydrochlorid

Postupujícе způsobem, popsaným v Přípravě 20 (b), ale s použitím N-methylinden-2-karboxamidu namísto N,3-dimethylinden-2-karboxamidu, sloučenina z názvu byla získána ve formě bělavé pevné látky (0,685 g, 87,60%).

MS (ES) m/e 160,0 (M + H)+.

Příprava 22

Příprava hydrochloridu 4-methoxy-1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu

a) Methyl-4-methoxy-1-methyl-1*H*-indol-2-karboxylát

03.04.02

NaH (60% disperze v minerálním oleji, 0,3 g, 7,3 mmolů) byl promýván hexanem a potom suspendován v bezvodém DMF (16 ml). Směs byla ochlazena na 0 °C a byl přidán methyl-4-methoxy-1*H*-indol-2-karboxylát (1,0 g, 4,87 mmolů). Směs byla míchána pod argonovou atmosférou po dobu 10 minut, potom byl přidán MeI (1,3 ml, 20 mmolů) a hustá kaše byla míchána za teploty okolí po dobu 2,5 hodin. Reakce byla zastavena pomocí 10% NH₄Cl (2 ml) a směs byla koncentrována. Residuum bylo rozděleno mezi H₂O a Et₂O a organická vrstva byla sušena nad MgSO₄ a koncentrována pro získání sloučeniny z názvu (1,03 g, 96%) ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 220,2 (M + H)+.

b) N,1-Dimethyl-4-methoxy-1*H*-indol-2-karboxamid

Roztok methyl-4-methoxy-1-methyl-1*H*-indol-2-karboxylátu (1,03 g, 4,7 mmolů) v 2,0 M methylaminu v methanolu (40 ml) byl uzavřen do tlakové láhve a zahříván za teploty 55-60 °C po dobu 60 hodin. Koncentrace ve vakuu poskytla sloučeninu z názvu (1,05 g, kvantitativní výtěžek) ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 219,2 (M + H)+.

c) 4-Methoxy-1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indol, hydrochlorid

Postupující způsobem, popsáním v Přípravě 20 (b), ale s použitím N,1-dimethyl-4-methoxy-1*H*-indol-2-karboxamidu

03.04.00

namísto N,3-dimethylinden-2-karboxamidu, sloučenina z názvu byla získána ve formě bělavé pevné látky (0,72 g, 75%).

MS (ES) m/e 205,2 (M + H)+.

Příprava 23

Příprava hydrochloridu 1,4-dimethyl-2-(methyaminomethyl)-1H-indolu

a) 1,4-Dimethyl-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Roztok 1,4-dimethyl-1H-indolu (0,9 g, 6,2 mmolů) v bezvodém Et₂O (20 ml) byl zpracováván 2,5 M n-BuLi v hexanu (5,0 ml, 12 mmolů) a reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 15 hodin. Tmavý reakční směs byla vlit do a slurry of přebytek crushed dry ice v Et₂O a směs byla allowed to stand po dobu 1 hodin. Voda (10 ml) byl přidán, vrstvas separován a the vodný vrstva byl filtrován přes vrstvu celitu®. The clear fiitrate byl acidified with 2,0 N HCl to pH 2 a precipitát byl izolován a sušen pro získání sloučeniny z názvu (0,29 g, 26,4%) ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 190,2 (M + H)+.

b) N,1,4-Trimethyl-1H-indol-2-karboxamid

Postupující způsobem, který byl popsán v Přípravě 20 (a), ale s použitím 1,4-dimethyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny namísto 3-methyl-2-inden-2-karboxylové kyseliny, sloučenina z názvu byla získána (0,184 g, 91%).

03.04.00

MS (ES) m/e 203,2 ($M + H$)⁺.

c) 1,4-Dimethyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indol hydrochlorid

Postupující způsobem, který byl popsán v Přípravě 20 (b), ale s použitím N,1,4-trimethyl-1*H*-indol-2-karboxamidu namísto N,3-dimethylinden-2-karboxamidu byla získána sloučenina z názvu (0,13 g, 65%).

MS (ES) m/e 189,2 ($M + H$)⁺.

Příprava 24

Příprava 2-(cyklopropylamino)-1-methyl-1*H*-indolu

a) 2-(Cyklopropylamino)-1-methyl-1*H*-indol

Do roztoku 1-methylindol-2-karboxaldehydu (1,5 g, 10 mmolů), cyklopropylaminu (1,14 g, 20 mmolů) a ledové kyseliny octové (0,6 ml, 10 mmolů) v MeOH (30 ml) byl přidán NaBH₃CN (0,69 g, 11 mmolů). Reakční směs byla míchána za teploty okolí přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo zředěno 10% NaOH a extrahováno CH₂Cl₂. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem, sušeny nad MgSO₄ a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (3% MeOH/CH₂Cl₂) dala sloučeninu z názvu (1,3 g, 65%) ve formě polotuhé látky:

MS (ES) m/e 201 ($M + H$)⁺.

Příprava 25

Příprava 5-fluor-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu

03.04.02

a) Ethyl 5-fluor-1-methyl-1*H*-indol-2-karboxylát

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 1 (a), ale s použitím ethyl-5-fluor-indol-2-karboxylátu namísto ethyl-indol-2-karboxylátu, sloučenina z názvu (3,3 g, 100%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 222 ($M + H$)⁺.

b) N,1-Dimethyl-5-fluor-1*H*-indol-2-karboxamid

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 1 (b), ale s použitím ethyl 5-fluor-1-methyl-1*H*-indol-2-karboxylátu namísto ethyl-1-methyl-1*H*-indol-2-karboxylátu, sloučenina z názvu (2,1 g, 68%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 207 ($M + H$)⁺.

c) 5-Fluor-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indol

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 1 (c), ale s použitím N,1-dimethyl-5-fluor-1*H*-indol-2-karboxamidu namísto N,1-dimethyl-1*H*-indol-2-karboxamidu, sloučenina z názvu (1,5 g, 78%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 193 ($M + H$)⁺.

Příprava 26

Příprava 3-(methylaminomethyl)chinolinu

a) 3-(Methylaminomethyl)chinolin

03.04.02

Roztok 3-chinolinkarboxaldehydu (1,5 g, 10 mmolů), 2,0 M $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{MeOH}$ (10 ml, 20 mmolů), ledového AcOH (0,6 ml, 10 mmolů) a NaBH_3CN (0,35 g, 11 mmolů) v MeOH (20 ml) byl míchán za teploty okolí přes noc, potom byl koncentrován ve vakuu. Residuum bylo zředěno 5% NaOH a extrahováno CH_2Cl_2 . Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem, sušeny nad MgSO_4 a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dala sloučeninu z názvu (0,83 g, 24%) ve formě mírně žlutého viskózního oleje:

MS (ES) m/e 173 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Příprava 27

Příprava 2-(methylaminomethyl)benzofuranu

a) N-Methylbenzofuran-2-karboxamid

Do roztoku 2-benzofurankarboxylové kyseliny (1,62 g, 10 mmolů), hydrochloridu methytaminu (0,79 g, 11 mmolů), triethylaminu (3,1 ml, 22 mmolů) a $\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,5 g, 11 mmolů) v DMF (30 ml) byl přidán EDC (2,1 g, 11 mmolů). Reakční směs byla míchána přes noc a potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo zředěno 5% NaHCO_3 a extrahováno CH_2Cl_2 . Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem, sušeny nad MgSO_4 a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dala sloučeninu z názvu (1,75 g, 100%) ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 176 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

b) 2-(Methylaminomethyl)benzofuran

Do roztoku 1,0 M BH_3/THF (30 ml, 30 mmolů) byl za teploty 0 °C přidán N-methylbenzofuran-2-karboxamid (1,75 g, 10 mmolů). Reakční směs byla ponechána zahřát se na teplotu okolí, potom byla zahřívána na teplotu zpětného toku přes noc. Byla reakční směs ochlazená na teplotu 0 °C a byl přidán přebytek methanolu. Výsledný roztok byl koncentrován ve vakuu a residuum bylo čištěno mžikovou chromatografií na silikagelu (3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Sloučenina z názvu (0,2 g, 12%) byla získána ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 162 ($M + H$)⁺.

Příprava 28

Příprava 1-methyl-2-(propylaminomethyl)-1H-indolu

a) 1-Methyl-N-cyklopropylindol-2-karboxamid

Postupující způsobem, popsáním v Přípravě 27 (a), ale s použitím 1-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (3,5 g, 20 mmolů) namísto 2-benzofurankarboxylové kyseliny a s použitím cyklopropylaminu namísto hydrochloridu methylaminu, sloučenina z názvu (2,1 g, 49%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 215 ($M + H$)⁺.

b) 1-Methyl-2-(propylaminomethyl)-1H-indol

03.04.02

Do roztoku 1-methyl-N-cyklopropylindol-2-karboxamidu (2,1 g, 9,8 mmolů) v bezvodém THF (40 ml) byl přidán po kapkách roztok 1,0 M LiAlH_4 v THF (2,2 ml, 22 mmolů). Reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku přes noc, potom byla ochlazená a reakce byla zastavena pomocí 10% NaOH. Směs byla filtrována a filtrát byl koncentrován ve vakuu.

Mžiková chromatografie na silikagelu (5% MeOH/ CH_2Cl_2) dala sloučeninu z názvu (0,65 g, 33%) ve formě viskózního oleje: MS (ES) m/e 203 (M + H)+.

Příprava 29

Příprava 5-brom-2-(methylamino)pyridinu a 5-brom-2-(dimethylamino)pyridinu

a) 5-Brom-2-(methylamino)pyridin a 5-brom-2-(dimethylamino)pyridin

Do suspenze NaH (60% disperze v minerálním oleji, 0,44 g, 11 mmolů) v bezvodém DMF (40 ml) byl přidán pevný 2-amino-5-brompyridin (1,73 g, 10 mmolů) v dávkách v průběhu 5-10 minut. Mezi adicemi byl ponechán čas pro ukončení vývinu plynů. Výsledná jantarově zbarvená směs byla míchána po dobu 15 minut, potom byl najednou přidán methyljodid (0,61 ml, 10 mmolů). Reakční směs byla míchána za teploty okolí přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo zředěno 5 % NH_4Cl (30 ml) a směs byla extrahována CH_2Cl_2 . Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem, sušeny (MgSO_4) a koncentrovány. Mžiková

03.04.02

chromatografie na silikagelu dala (3% MeOH/CH₂Cl₂) separované produkty. 5-Brom-2-(methylamino)pyridin (0,60 g, 32 %) byl získán ve formě polotuhé látky: TLC (3% MeOH/CH₂Cl₂) R_f 0,35;

MS (ES) m/e 187 (M + H)+.

5-Brom-2-(dimethylamino)pyridin (0,70 g, 34%) byl získán ve formě polotuhé látky: TLC (3% MeOH/CH₂Cl₂) R_f 0,77;

MS (ES) m/e 201 (M + H)+.

Příprava 30

Příprava (E)-3-[6-(methylamino)pyridin-3-yl]akrylové kyseliny

a) Benzyl (E)-3-[6-(methylamino)pyridin-3-yl]akrylát

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 2 (a), ale s použitím 5-brom-2-(methylamino)pyridinu namísto 2-amino-5-brompyridinu, sloučenina z názvu (0,52 g, 60%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 269 (M + H)+.

b) (E)-3-[6-(Methylamino)pyridin-3-yl]akrylová kyselina

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 2 (b), ale s použitím benzyl (E)-3-[6-(methylamino)pyridin-3-yl]akrylátu namísto benzyl-(E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylátu, sloučenina z názvu (0,15 g, 43%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 179 (M + H)+.

03.04.02

Příprava 31

Příprava (E)-3-[6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]akrylové
kyseliny

a) Benzyl (E)-3-[6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]akrylát

Postupujíce způsobem, popsáním v Přípravě 2 (a), ale s
použitím 5-brom-2-(dimethylamino)pyridinu namísto 2-amino-
5-brompyridinu, sloučenina z názvu (0,82 g, 84%) byla
připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 283 (M + H)+.

b) (E)-3-[6-(Dimethylamino)pyridin-3-yl]akrylová kyselina

Postupujíce způsobem, popsáním v Přípravě 2 (b), ale s
použitím benzyl-(E)-3-[6-(dimethylamino)pyridin-3-
yl]akrylátu namísto benzyl-(E)-3-(6-aminopyridin-3-
yl)akrylátu, sloučenina z názvu (0,20 g, 36%) byla
připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 193 (M + H)+.

Příprava 32

Příprava (E)-3-(6-methylpyridin-3-yl)akrylové kyseliny

a) Benzyl (E)-3-(6-methylpyridin-3-yl)akrylová kyselina

03.04.02

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 2 (a), ale s použitím 5-brom-2-methylpyridinu namísto 2-amino-5-brompyridinu, sloučenina z názvu (0,85 g, 34%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 253 ($M + H$) $^{+}$.

b) (E)-3-(6-Methylpyridin-3-yl)akrylová kyselina

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 2 (b), ale s použitím benzyl-(E)-3-(6-methylpyridin-3-yl)akrylové kyseliny namísto benzyl-(E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylátu, sloučenina z názvu (0,18 g, 33%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 164 ($M + H$) $^{+}$.

Příprava 33

Příprava 2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu

a) N-Methyl-1*H*-indol-2-karboxamid

Suspenze ethyl-indol-2-karboxylátu (25,30 g, 133,7 mmolů) ve 40% vodném CH_3NH_2 (400 ml) byla míchána za teploty okolí. Baňka byla neprodyšně uzavřena pro udržení materiálu uvnitř baňky. Jak reakce postupovala produkt začal vytvářet precipitát. Reakční směs byla míchána za teploty okolí po dobu 3 dní, potom byla koncentrována pro odstranění přibližně 200 ml rozpouštědla. Zbývajících residuum bylo zředěno H_2O (500 ml) a pevná látka byla izolována podtlakovou filtrací a promývána H_2O . Sušení za vysokého

vakua zanechalo sloučeninu z názvu (21,50 g, 92%) ve formě světle žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 175 ($M + H$)⁺.

b) 2-(Methylaminomethyl)-1*H*-indol

Roztok $LiAlH_4$ v THF (1,0 M, 250 ml, 250 mmolů) byl pomalu přidán injekční stříkačkou do roztoku N-methyl-1*H*-indol-2-karboxamidu (21,50 g, 12,34 mmolů) v bezvodém THF (100 ml). Po dobu přidávání prvních 50 ml $LiAlH_4$ roztoku se vyvíjel plyn. Po ukončení přidávání byl výsledný světle žlutý roztok opatrně zahříván na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 23 hodin byla reakční směs ochlazená v ledu a reakce byla zastavena postupným přidáním po kapkách H_2O (9,5 ml), 1,0 N NaOH (20 ml) a H_2O (28,5 ml). Směs byla míchána po dobu 15 minut, potom byla filtrována přes vrstvu celitu[®] a filtrační vrstva byla důkladně promývána THF. Filtrát byl koncentrován a residuum bylo mžikově chromatografováno na silikagelu (10% MeOH/ $CHCl_3$ obsahující 0,5% koncentrovaného NH_4OH). Sloučenina z názvu (10,10 g, 51%) byla získána ve formě žlutého oleje:

MS (ES) m/e 161 ($M + H$)⁺.

Příprava 34

Příprava 1-ethyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu

a) 2-[N-(Benzyloxykarbonyl)-N-methylaminomethyl]-1*H*-indol

N-(Benzyloxykarbonyloxy)sukcinimid (17,10 g, 68,6 mmolů) byl přidán do roztoku 2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu (10,00 g, 62,4 mmolů) z Přípravy 33 a triethylaminu (9,60 ml, 68,6 mmolů) v DMF (100 ml) za teploty okolí. Reakční směs byla míchána přes noc a potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo zředěno vodou a směs byla extrahována ethylacetátem. Zkombinované extrakty byly sušeny nad K₂CO₃ a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (20% ethylacetát/hexan) dala sloučeninu z názvu (14,80 g, 80%) ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 295 (M + H)+.

b) 2-[N-(Benzyloxykarbonyl)-N-methylaminomethyl]-1-ethyl-1*H*-indol

NaH (60% disperze v minerálním oleji, 0,25 g, 7,1 mmolů) byl přidán po částech, umožňující vývin plynů, do roztoku 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-N-methylaminomethyl]-1*H*-indolu (1,40 g, 4,75 mmolů) v DMF (35 ml) za teploty 0 °C. Když bylo přidávání ukončeno byl přidán ethyljodid (0,42 ml, 5,2 mmolů) za teploty 0 °C. Reakční směs byla míchána za teploty 0 °C po dobu 15 minut a potom za teploty okolí přes noc. Reakční směs byla zředěna vodou a extrahována ethylacetátem. Zkombinované extrakty byly sušeny nad K₂CO₃ a koncentrovány pro získání sloučeniny z názvu (1,30 g, 87%) ve formě oranžové pevné látky:

MS (ES) m/e 323 (M + H)+.

e) 1-Ethyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indol

03.04.02

2-[N-(Benzyloxykarbonyl)-N-methylaminomethyl]-1-ethyl-1H-indol (1,30 g, 4,0 mmolů) byl přidán do suspenze Pearlmanova katalyzátoru (přibližně 0,30 g) v MeOH za teploty okolí v Parrově láhvi. Reakční směs byla držena pod tlakem 50 p.s.i. H₂ a třepána po dobu 8 hodin. Směs byla filtrována přes vrstvu celitu® a filtrační vrstva byla promývána MeOH. Filtrát byl koncentrován pro získání sloučeniny z názvu (0,75 g, 100%) ve formě světle žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 189 (M + H)+.

Příprava 35

Příprava 1-methyl-3-(methylaminomethyl)-1H-indolu
(Způsob A)

a) Methyl 1-methyl-1H-indol-3-karboxylát

NaH (60% disperze v minerálním oleji, 8,56 g, 214,0 mmolů) byl přidán po částech s ponecháním času na vývin plynu, do roztoku methyl-1N-indol-3-karboxylátu (25,00 g, 142,7 mmolů) v DMF (350 ml) za teploty 0 °C. Po ukončení adice NaH byl za tploty 0 °C přidán methyljodid (44,4 ml, 713,5 mmolů). Reakční směs byla míchána za teploty 0 °C po dobu 15 minut a potom za teploty okolí přes noc. Reakční směs byla zředěna vodou a extrahován ethylacetát. Zkombinované extrakty byly sušeny nad K₂CO₃ a koncentrovány pro získání sloučeniny z názvu (26,00 g, 96%) ve formě oranžové pevné látky:

MS (ES) m/e 190 (M + H)+.

b) N,1-Dimethyl-1*H*-indol-3-karboxamid

Suspenze methyl-1-methyl-1*H*-indol-3-karboxylátu (4,30 g, 22,74 mmolů) v 40% vodném CH₃NH₂ (400 ml) byla míchána za teploty okolí. Baňka byla pevně uzavřena pro udržení materiálu uvnitř. Jak reakce postupovala, produkt začal precipitovat. Reakční směs byla míchána za teploty okolí po dobu 3 dní, potom byla koncentrována pro odstranění přibližně 200 ml rozpouštědla. Zbývajícím residuum bylo zředěno H₂O (500 ml) a pevná látka byla izolována podtlakovou filtrací a promývána H₂O. Mžiková chromatografie na silikagelu (ethylacetát) dala sloučeninu z názvu (2,4 g, 56%) ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 189 (M + H)+.

c) 1-Methyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-indol

Roztok LiAlH₄ v THF (1,0 M, 5,20 ml, 5,2 mmolů) byl pomalu přidán injekční stříkačkou do roztoku N,1-dimethyl-1*H*-indol-3-karboxamidu (0,50 g, 2,6 mmolů) v bezvodém THF (15 ml). V průběhu přidávání prvních 2 ml LiAlH₄ roztoku se uvolňoval plyn. Po ukončení přidávání byl výsledný světle žlutý roztok opatrně zahříván na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 23 hodin byla reakční směs ochlazena v ledu a reakce byla zastavena postupným přidáním po kapkách H₂O (0,5 ml), 1,0 N NaOH (0,5 ml) a H₂O (0,5 ml). Směs byla míchána po dobu 15 minut, potom byla filtrována přes vrstvu celitu® a filtrační vrstva byla důkladně promývána THF. Filtrát byl koncentrován a residuum bylo mžikově

chromatografováno na silikagelu (10% MeOH/CHCl₃ obsahující 0.5% koncentrovaného NH₄OH) pro získání sloučeniny z názvu (0,30 g, 67%) ve formě žlutého oleje:

MS (ES) nr/e 175 (M + H)+.

Příprava 36

Příprava 1-methyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu
(Způsob B)

Do roztoku 1-methylindol-3-karboxaldehydu (10,0 g, 62,8 mmolů) v MeOH (100 ml) byl přidán roztok 2,0 M CH₃NH₂ v MeOH (126 ml, 252,0 mmolů). Reakční směs byla míchána za teploty okolí po dobu 2 hodin, potom byla koncentrována na světle žlutý olej. Tento olej byl rozpuštěn v EtOH (300 ml) a byl přidán NaBH₄ (2,38 g, 62,8 mmolů). Po uplynutí 2 hodin byla reakční směs koncentrována a rozpuštěna v 1,0 N NaOH (75 ml). Vodný roztok byl extrahován Et₂O (2 x 200 ml) a zkombinované organické frakce byly sušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (9:1 CHCl₃/MeOH obsahující 5% NH₄OH) a sušení ve vysokém vakuu zanechalo sloučeninu z názvu (10,1 g, 92%) ve formě bledě žlutého oleje:

MS (ES) m/e 175 (M + H)+.

Příprava 37

Příprava HCl soli kyseliny (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-methylakrylové a HCl soli kyseliny 2-[6-aminopyridin-3-ylmethyl)akrylové

a) Ethyl-(E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-methylakrylát a ethyl-2-(6-aminopyridin-3-ylmethyl)akrylát

Do míchaného roztoku 2-amino-5-brompyridinu (25 g, 140 mmole) v propionitrilu (150 ml) byl přidán ethylmethakrylát (50 ml, 400 mmolů), DIEA (50 ml, 287 mmolů), octan paladnatý (1,57 g, 7 mmolů) a tri-o-tolylfosfin (43 g, 14 mmolů). Reakční směs byla chráněna argonem a zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 6 hodin, potom byla ochlazena na teplotu okolí a koncentrována do sucha ve vakuu. Residuum bylo vyjmuto ve směsi 80% ethylacetát/hexan (100 ml) a roztok byl filtrován přes vrstvu silikagelu, vymývající směsí 80% ethylacetát/hexan (400 ml) dokud produkt nebyl vynyt. Žlutavý filtrát byl koncentrován ve vakuu a residuum bylo vyjmuto v malém objemu směsi 1:1 Et₂O/petroleumether. Vytvořený precipitát byl izolován a sušen ve vakuu pro získání ethyl-(E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-methylakrylátu (10,77 g, 37%) ve formě bledě žluté pevné látky:

LCMS (ES) m/e 207,0 (M + H)+;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,79 (br s, 2 H), 4,26 (q, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,34 (t, 3 H). Filtrát byl koncentrován do sucha a čištěn mžikovou chromatografií na silikagelu (4:1 ethylacetát/hexan) pro získání dalšího ethyl-(E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-methylakrylátu (0,87 g, 3%) a ethyl-2-(6-aminopyridin-3-ylmethyl)akrylátu (5,77 g, 20%) ve formě žlutého oleje:

LCMS (ES) m/e 207,0 (M + H)+.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,32 (dd, 1 H), 6,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,21 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 5,48 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H), 4,17 (q, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 1,27 (t, 3 H).

b) (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-methylakrylová kyselina, HCl sůl

Do ethyl-(E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-methylakrylátu (5,0 g, 24,2 mmolů) byl přidán HOAc (25 ml) a koncentrovaný HCl (25 ml). Reakční směs byla míchána a zahřívána za teploty 100°C po dobu 6 hodin, ochlazena na teplotu okolí a koncentrována do sucha. Zbývajících residuum bylo rozetřeno s Et_2O , filtrováno a sušeno ve vakuu pro získání sloučeniny z názvu (5,5 g, kvantitativní výtěžek) ve formě bílé pevné látky:

LCMS (ES) m/e 179,0 ($M + H$)+;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,47 (br s, 2 H), 8,16 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 8,08 (dd, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,08 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 2,01 (s, 3 H).

c) 2-(6-Aminopyridin-3-ylmethyl)akrylová kyselina, HCl sůl

Postupující způsobem, popsaným v Přípravě 37 (b), ale s použitím ethyl-2-(6-aminopyridin-3-ylmethyl)akrylátu (3,1 g, 15 mmolů) namísto ethyl-(E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-methylakrylátu byla získána sloučenina z názvu (3,0 g, 93%) ve formě bílé pevné látky:

LCMS (ES) m/e 179,0 ($M + H$)+;

03.04.02

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (br s, 2 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,00 (d, $J = 9,7$ Hz, 1 H), 6,15 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 5,67 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 3,45 (s, 2 H).

Příprava 38

Příprava 2-(methylaminomethyl)naftalenu

Do míchaného roztoku 40% hmot. Methylaminu v H_2O (50 ml, 581 mmolů) v THF (50 ml) za teploty 0°C byl přidán 2-(brommethyl)naftalen (10 g, 43 mmolů) v jedné dávce. Reakční směs byla ponechána zahřát se na teplotu okolí a míchána po dobu 16 hodin, potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo vyjmuto v Et_2O a promýváno 1,0 N NaOH a potom solným roztokem, sušeno (Na_2SO_4) a koncentrováno do sucha. Purifikace mžikovou chromatografií na silikagelu (98:2 až 9:1 směsi CHCl_3 /methanol obsahující 5% NH_4OH) dala sloučeninu z názvu (3,95 g, 54%) ve formě čirého oleje:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (m, 3 H), 7,79 (s, 1 H), 7,49 (m, 3 H), 3,94 (s, 2 H), 2,53 (s, 3 H).

Příprava 39

Příprava HCl soli kyseliny (E)-3-(6-amino-4-methylpyridin-3-yl)akrylové

a) 2-Amino-5-brom-4-methylpyridin

Do míchaného roztoku 2-amino-4-methylpyridinu (22 g, 203 mmolů) v 48% HBr (200 ml) byl za teploty 70 °C přidán po kapkách roztok 15% H₂O₂ ve H₂O (60 ml) v průběhu 60 minut. Reakce se stala mírně exothermickou a olejová lázeň byla odstraněna po uplynutí 15 minut. Reakční směs byla míchána po dobu další 1 hodiny, potom byla vlita na led (přibližně 500 ml). PH čirého roztoku byl upraveno na hodnotu 4-5 pevným Na₂CO₃ (80 g, 755 mmolů) a výsledná hustá bílá suspenze byla filtrována. Filtrační vrstva byla promývána malým objemem H₂O a sušena lisováním. Sušení za vysokého vakua dalo a 2:3 směs 2-amino-5-brom-4-methylpyridinu a 2-amino-3,5-dibrom-4-methylpyridinu (27,08 g). Mžiková chromatografie na silikagelu (50% ethylacetát/hexan a potom ethylacetát) dala sloučeninu z názvu (12,11 g, 32%) ve formě bílé pevné látky:

LCMS (ES) m/e 187,2 (M + H)+.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 6,03 (br s, 2 H), 2,17 (s, 3 H).

b) Ethyl (E)-3-(6-amino-4-methylpyridin-3-yl)akrylát

Do míchaného roztoku 2-amino-5-brom-4-methylpyridinu (10 g, 54 mmolů) v propionitrilu (50 ml) byl přidán ethylakrylát (17 ml, 157 mmolů), DIEA (19 ml, 106 mmolů), octan paladnatý (0,61 g, 2,7 mmolů) a tri-o-tolylfosfin (1,64 g, 5,4 mmolů). Reakční směs byla proplachována argonem a zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 6 hodin, potom byla ochlazená na teplotu okolí a koncentrována do sucha ve vakuu. Výsledné residuum bylo vyjmuto v ethylacetátu a filtrováno přes vrstvu silikagelu. Filtrát byl koncentrován

03.04.00

a zbývající residuum bylo rozetřeno se směsí 1:1 Et₂O/petroleumether (50 ml), filtrováno a sušeno ve vakuu pro získání sloučeniny z názvu (6,50 g, 59%) ve formě bledě žluté pevné látky:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 6,40 (br s, 2 H), 6,32 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,15 (q, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,24 (t, 3 H).

c) (E)-3-(6-Amino-4-methylpyridin-3-yl)akrylová kyselina, HCl sůl

Do ethyl-(E)-3-(6-amino-4-methylpyridin-3-yl)akrylátu (1,50 g, 7,3 mmolů) byl přidán HOAc (15 ml) a koncentrovaný HCl (15 ml). Roztok byl míchán za teploty 100 °C po dobu 10 hodin, ochlazen na teplotu okolí a koncentrován do sucha. Rozetření s Et₂O, filtrace a ušení ve vakuu daly sloučeninu z názvu (1,65 g, kvantitativní výtěžek) ve formě bílé pevné látky:

LCMS (ES) m/e 179,2 (M + H)+;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 1 H), 8,28 (br s, 3 H), 7,51 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,46 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 2,41 (s, 3 H).

Příprava 40

Příprava 1,3-dimethyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu

a) 1,3-Dimethyl-1H-indol

03.04.02

Do míchaného roztoku 3-methylindolu (15,0 g, 114 mmolů) v bezvodém DMF (200 ml) byl přidán po částech NaH (60% disperze v oleji, 5,0 g, 125 mmolů). Byl pozorován výskyt plynů. Směs byla míchána po dobu 30 minut, potom byl přidán jodomethan (8 ml, 129 mmolů) v jedné dávce. Reakce se stala exothermickou a směs byla chlazena v ledové lázni. Po uplynutí 16 hodin za teploty okolí byla reakční směs koncentrována ve vakuu a residuum bylo vyjmuto v ethylacetátu. Roztok byl promýván H₂O a potom solným roztokem, sušen (MgSO₄) a koncentrován do sucha. Purifikace destilací ve vakuu (teplota varu 88-92°C, 0,5 mm Hg) dala sloučeninu z názvu (16,10 g, 97%) ve formě bledě žlutého oleje:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,00 (t, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H).

b) 1,3-Dimethyl-1H-indol-2-karboxaldehyd

Do míchaného roztoku fosphoroxchloridu (7,0 ml, 75 mmolů) v DMF (25 ml) byl přidán po kapkách roztok 1,3-dimethylindolu (12,0 g, 83 mmolů) v bezvodém DMF (6,0 ml). Reakční směs byla míchána za teploty okolí po dobu 2 hodin a potom byla vlita na led. Směs byla alkalizována roztokem NaOH (13,2 g, 330 mmolů) v H₂O (44 ml), potom byla extrahována Et₂O (2x 50 ml). Zkombinované organické vrstvy byly promývány solným roztokem, sušeny (MgSO₄) a koncentrovány ve vakuu. Mžiková chromatografie na silikagelu (10% ethylacetát/hexan) dala sloučeninu z názvu (13,03 g, 91 %) ve formě bělavé pevné látky:

LCMS (ES) m/e 174,2 ($M + H$)+;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,16 (s, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,42 (t, 1 H), 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H).

c) 1,3-Dimethyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indol

Do 1,3-dimethyl-1H-indol-2-karboxaldehydu (13,0 g, 75 mmolů) byl přidán roztok 2,0 M methylaminu v methanolu (150 ml, 300 mmolů) a HOAc (4,3 ml, 75 mmolů). Roztok byl míchán za teploty okolí po dobu 4 hodin, potom byl ochlazen na 0 °C a byl přidán kyanoborhydrid sodný (5,0 g, 80 mmolů) po částech v průběhu 5 minut. Reakční směs byla potom ponechána zakřát se na teplotu okolí. Po uplynutí 16 hodin byla reakční směs koncentrována ve vakuu a residuum bylo vyjmuto v Et_2O . Roztok byl promýváno 1,0 N NaOH a potom solným roztokem, sušeno (Na_2SO_4) a koncentrováno do sucha. Mžiková chromatografie na silikagelu (95:5 $CHCl_3$ /methanol obsahující 5% NH_4OH) dala sloučeninu z názvu (7,34 g, 52%) ve formě žlutého oleje:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,20 (t, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 1,36 (br s, 1 H).

Příprava 41

Příprava 6-brom-2-oxo-1,4-dihydro-2H-pyrid[2,3-d]-1,3-oxazinu

03.04.02

a) 2-Amino-3-(hydroxymethyl)pyridin

Do míchaného roztoku 2-aminonikotinové kyseliny (20 g, 145 mmolů) v bezvodém THF (200 ml) pod kyselou atmosférou byl opatrně přidán 1,0 M LiAlH₄ v THF (300 ml, 300 mmolů) po částech, přes refluxní kcondenzátor, nad 4 hodin. Reakce became exothermic a reflátor bez vějšího zahřívání. Po ukonční adice byla reakční směs zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu dalších 16 hodin, potom byla ochlazena na teplotu 0 °C a reakce byla opatrně zastavena postupným přidáním H₂O (12 ml,), 15% NaOH v H₂O (12 ml) a H₂O (35 ml). Výsledná hustá suspenze byla míchána po dobu 1 hodiny, potom byla filtrována přes vrstvu Celitu®. Filtrační vrstva byla propachována pomocí THF (300 ml) a filtrát byl koncentrován do sucha pro získání sloučeniny z názvu (17,04 g, 95%) ve formě světle žluté voskovité pevné látky:

LCMS (ES) m/e 125,1 (M + H)+;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (dd, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 6,53 (dd, 1 H), 5,65 (br s, 2 H), 5,16 (t, 1 H), 4,34 (d, J =s 4,6 Hz, 2 H).

b) 2-Amino-5-brom-3-(hydroxymethyl)pyridin

Do míchaného roztoku 2-amino-3-(hydroxymethyl)pyridinu (15,0 g, 121 mmolů) v HOAc (300 ml) za teploty okolí byl přidán brom (6,2 ml, 121 mmolů) po kapkách v průběhu 1 hodiny. Suspenze se vytvořila po přibližně 15 minutách. Po ukončení adice byla reakční směs míchána po dobu další 1

03.04.02

hodiny, potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo vyjmuto v 1,0 M Na₂CO₃ (500 ml) a roztok byl extrahován ethylacetátem (2 x 250 ml). Zkombinované organické vrstvy byly promývány solným roztokem, sušeny (Na₂SO₄) a koncentrovány do sucha. Výsledné residuum bylo rozetřeno s malým objemem petroleumetheru, filtrováno a sušeno ve vakuu pro získání sloučeniny z názvu (18,45 g, 75%) ve formě béžové pevné látky:

LCMS (ES) m/e 203,2 (M + H)+;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 5,92 (br s, 2 H), 5,29 (br s, 1 H), 4,30 (s, 2 H).

c) 6-Brom-2-oxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]-1,3-oxazin

Do míchaného roztoku 2-amino-5-brom-3-(hydroxymethyl)pyridinu (3,0 g, 15 mmolů) v methanolu (30 ml) byl přidán dimethylkarbonát (5 ml, 60 mmolů) a methoxid sodný (25% hmot. roztok v methanolu, 4 ml, 17,4 mmolů). Reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 18 hodin, ochlazena na teplotu okolí a koncentrována do sucha. Zbývajícím residuum bylo rozetřeno s nasyceným vodným NH₄Cl (50 ml), filtrováno, promýváno studeným H₂O (50 ml) a sušeno ve vakuu pro získání sloučeniny z názvu (1,75 g, 51%) ve formě béžové pevné látky:

LCMS (ES) m/e 229,0 (M + H)+;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,90 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H).

Příprava 42

Příprava 3-methyl-2-(methylaminomethyl)benzo[b]thiofenu

Do míchaného roztoku 3-methylbenzo[b]thiofen-2-karboxaldehydu (0,5 g, 2,8 mmolů) v methanolu (15 ml) byl přidán 2,0 M methylamin v methanolu (6 ml, 12 mmolů) a HOAc (0,32 ml, 5,7 mmolů). Reakční směs byla míchána za teploty okolí po dobu hodiny, potom byl v jedné dávce přidán kyanoborhydrid sodný (0,2 g, 3 mmolů). Po míchání po dobu dalších 15 hodin reakční směs byla koncentrována do sucha. Residuum bylo vyjmuto v Et₂O a promýváno 1,0 N NaOH a potom solným roztokem, sušeno (Na₂SO₄) a koncentrováno ve vakuu. Purifikace mříčkovou chromatografií na silikagelu (95:5 CHCl₃/methanol obsahující 5% NH₄OH) dala sloučeninu z názvu (0,30 g, 56%) ve formě žlutého oleje:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,34 (t, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,77 (br s, 1 H).

Příprava 43

Příprava 2-(methylaminomethyl)benzothiofenu

a) N-methyl benzothiofen-2-karboxamid

Do míchaného roztoku 2,0 M methylaminu v THF (60 ml) a THF (60 ml) byl přidán po kapkách za teploty 0 °C roztok benzothiofen-2-karbonylchloridu (10,8 g, 55 mmolů) v THF (50 ml) v průběhu 15 minut. Po ukončení adice byla reakční

směs ponechána zahřát se na teplotu okolí a potom byla koncentrována ve vakuu. Rozetření se studeným roztokem 4:1 H₂O/methanol(50 ml), filtrace a sušení ve vakuu daly sloučeninu z názvu (10,35 g, 98%) ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 191,9 (M + H)+.

b) 2-(Methylaminomethyl)benzothiofen

Do míchané suspenze N-methyl benzothiofen-2-karboxamidu (10,0 g, 52 mmolů) v bezvodém THF (75 ml) pod argonovou atmosférou byl přidán roztok 1,0 M LiAlH₄ v THF (135 ml, 135 mmolů) v průběhu 15 minut. Reakční směs se brzy stala čirou a byla zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 2 dní. Po ochlazení na 0 °C reakce byla opatrně zastavena postupným přidáním H₂O (5,1 ml), 15% NaOH v H₂O (5,1 ml) a H₂O (15,3 ml). Směs byla filtrována přes vrstvu Celitu® a filtrační vrstva byl proplachována pomocí Et₂O (50 ml). Filtrát byl koncentrován pro získání sloučeniny z názvu (9,11 g, 99%) ve formě bledě žlutého oleje, který tuhnul v ledničce:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,33 (m, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 1,56 (br s, 1 H).

Příprava 44

Příprava 2-methyl-3-(methylaminomethyl)indolu

Do roztoku 2-methylindol-3-karboxaldehydu (10,00 g, 62,84 mmolů) v MeOH (100 ml) byl přidán 2 M CH₃NH₂ v MeOH (200

ml). Po ukončení míchání po dobu 3 hours za teploty okolí byl reakční roztok koncentrován na žlutý olej, která tuhnul ve vakuu. Tato pevná látka byla rozpuštěna v ethanolu (350 ml) a byl přidán NaBH_4 (2,38 g, 62,8 mmolů). Reakční směs byla míchána za teploty okolí po dobu 6 hodin, potom byla koncentrována ve vakuu. Zbývajícím residuum bylo zředěno nasyceným vodným Na_2CO_3 (50 ml) a extrahováno EtOAc (2 x 200 ml). Organická fáze byla separována, promývána solným roztokem a sušena nad Na_2SO_4 . Mžiková chromatografie na silikagelu (9:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ obsahující 5% NH_4OH) a sušení za vysokého vakua daly sloučeninu z názvu (6,88 g, 63%) ve formě bledě žluté viskózní pevné látky:

MS (ES) m/e 175 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Příprava 45

Příprava 5-brom-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-onu

Do roztoku 2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-onu (5,00 g, 33,3 mmolů) v HOAc (100 ml) byl přidán Br_2 (2,6 ml, 50,0 mmolů). Po ukončení míchání po dobu 48 hodin za teploty okolí byl reakční roztok koncentrován na oranžovou pevnou látku, která byla suspendována v 1 N NaOH (50 ml) a extrahována EtOAc (2 x 100 ml). Zkombinované organické vrstvy byly promývány solným roztokem a sušeny nad Na_2SO_4 . Mžiková chromatografie na silikagelu (9:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ obsahující 5% NH_4OH) a sušení za vysokého vakua daly sloučeninu z názvu (5,49 g, 72%) ve formě žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 230 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Příprava 46

Příprava 5-brom-2-1,8-naftyridin-aminopyrimidinu

Do roztoku 5-brom-2-aminopyrimidinu (2,0 g, 11,5 mmolů) v CH_2Cl_2 (75 ml) za teploty okolí byl přidán 2,6-lutidin (2,7 ml, 23,0 mmolů) následovaný 1,8-naftyridinchloridem (0,99 g, 12,6 mmolů). Po ukončení míchání po dobu 8 hodin byl reakční roztok koncentrován ve vakuu. Zbývajícím residuum bylo rozpuštěno v EtOAc (200 ml), promýváno H_2O (100 ml) a solným roztokem a sušeno nad Na_2SO_4 . Mžíková chromatografie na silikagelu (95:5 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) a sušení za vysokého vakua daly sloučeninu z názvu (1,74 g, 70%) ve formě žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 217 ($M + H$) $^+$.

Příprava 47

Příprava 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-6-methoxy-1*H*-indolua) Methyl-1-methyl-6-methoxy-1*H*-indol-2-karboxylát

Postupující způsobem, popsaným v Přípravě 1(a), ale s použitím methyl-6-methoxyindol-2-karboxylátu namísto ethyl-indol-2-karboxylátu, sloučenina z názvu (90%) byla připravena ve formě snědé pevné látky:

MS (ES) m/e 220,2 ($M + H$) $^+$.

b) N,1-Dimethyl-6-methoxy-1*H*-indol-2-karboxamid

Postupující způsobem, popsaným v Přípravě 1 (b), ale s použitím methyl-1-methyl-6-methoxy-1*H*-indol-2-karboxylátu namísto ethyl-1-methyl-1*H*-indol-2-karboxylátu, sloučenina z názvu (95%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 219,2 ($M + H$)⁺ a 437,4 ($2M + H$)⁺.

c) 1-Methyl-2-(methylamino methyl)-6-methoxy-1*H*-indol

Postupující způsobem, popsaným v Přípravě 1 (c), ale s použitím N,1-dimethyl-6-methoxy-1*H*-indol-2-karboxamidu namísto N,1-dimethyl-1*H*-indol-2-karboxamidu, sloučenina z názvu (76%) byla připravena ve formě světlé šedé pevné látky:

MS (ES) m/e 205,2 ($M + H$)⁺, 409,4 ($2M + H$)⁺.

Příprava 48

Příprava 1,7-dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu

a) 1,7-Dimethyl-1*H*-indol

Postupující způsobem, popsaným v Přípravě 1 (a), ale s použitím 7-methylindolu namísto ethyl-indol-2-karboxylátu, sloučenina z názvu (89%) byla připravena ve formě snědé pevné látky:

MS (ES) m/e 146,2 ($M + H$)⁺.

b) 1,7-Dimethyl-1*H*-indol-3-karboxaldehyd

03.04.02

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 40 (b), ale s použitím 1,7-dimethyl-1*H*-indolu namísto 1,3-dimethylindolu, sloučenina z názvu (82%) byla připravena ve formě světlé snědé pevné látky:

MS (ES) m/e 174,2 ($M + H$)⁺.

c) 1,7-Dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-indol

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 40 (c), ale s použitím 1,7-dimethyl-1*H*-indol-3-karboxaldehydu namísto 1,3-dimethyl-1*H*-indol-1-karboxaldehydu, sloučenina z názvu (98%) byla připravena ve formě bílé krystalické pevné látky:

MS (ES) m/e 189,2 ($M + H$)⁺.

Příprava 49

Příprava 1,5-dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-indol

a) 1,5-Dimethyl-1*H*-indol

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 1 (a), ale s použitím 5-methylindolu namísto ethyl-indol-2-karboxylátu, sloučenina z názvu (92%) byla připravena ve formě jantarově zbarveného oleje:

MS (ES) m/e 146,2 ($M + ol$)⁺.

b) 1,5-Dimethyl-1*H*-indol-3-karboxaldehyd

03.04.00

Postupujíce způsobem, popsáným v Přípravě 40 (b), ale s použitím 1,5-dimethyl-1*H*-indolu namísto 1,3-dimethylindolu, sloučenina z názvu (82%) byla připravena ve formě světlé snědé pevné látky:

MS (ES) m/e 174,2 (M + H)+.

c) 1,5-Dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-indol

Postupujíce způsobem, popsáným v Přípravě 36, ale s použitím 1,5-dimethyl-1*H*-indol-3-karboxaldehydu namísto 1,3-dimethyl-1*H*-indol-1-karboxaldehydu, sloučenina z názvu (89%) byla připravena ve formě oleje:

MS (ES) m/e 189,2 (M + H)+.

Příprava 50

Příprava 1,6-dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu

a) 1,6-Dimethyl-1*H*-indol

Postupujíce způsobem, popsáným v Přípravě 1 (a), ale s použitím 5-methylindolu namísto ethyl-indol-2-karboxylátu, sloučenina z názvu (96%) byla připravena ve formě jantarově zbarveného oleje:

MS (ES) m/e 146,2 (M + H)+.

b) 1,6-Dimethyl-1*H*-indol-3-karboxaldehyd

Postupujíce způsobem, popsáným v Přípravě 40 (b), ale s použitím 1,5-dimethyl-1*H*-indolu namísto 1,3-dimethylindolu,

03.04.02

sloučenina z názvu (99%) byla připravena ve formě světlé snědé pevné látky:

MS (ES) m/e 174,2 ($M + H$)⁺.

c) 1,6-Dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-indol

Postupující způsobem, popsáním v Přípravě 36, ale s použitím 1,5-dimethyl-1*H*-indol-3-karboxaldehydu namísto 1,3-dimethyl-1*H*-indol-1-karboxaldehydu, sloučenina z názvu (95%) byla připravena ve formě oleje:

MS (ES) m/e 189,2 ($M + H$)⁺.

Příprava 51

Příprava 1-benzyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu

a) 3-(Methylaminomethyl)-1*H*-indol

Do roztoku indol-3-karboxaldehydu (5,4 g, 34,1 mmolů) v MeOH (30 ml) byl přidán roztok 2,0 M CH₃NH₂ v MeOH (51,3 ml, 102,6 mmolů). Reakční směs byla míchána za teploty okolí přes noc, potom byla koncentrována na světle žlutý olej. Tento olej byl rozpuštěn v EtOH (40 ml) a byl přidán NaBH₄ (1,3 g, 34,1 mmolů). Po uplynutí 16 hodin reakční směs byla koncentrována na kaši a rozpuštěna v 10% Na₂CO₃ (100 ml). Vodný roztok byl extrahován pomocí EtOAe (2 x 200 ml) a zkombinované organické frakce byly sušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány. Sušení ve vysokém vakuu zanechalo sloučeninu z názvu (5,2 g, 94%) ve formě bledě žlutého oleje:

MS (ES) m/e 161 ($M + H$)⁺.

b) 3-[N-(Benzyloxykarbonyl)-N-methylaminomethyl]-1*H*-indol

N-(Benzyloxykarbonyloxy)sukcinimid (8,9 g, 35,7 mmolů) byl přidán do roztoku 3-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu (5,2 g, 32,5 mmolů) a triethylaminu (5,0 ml, 65,7 mmolů) v DMF (100 ml) za teploty okolí. Reakční směs byla míchána přes noc a potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo zředěno vodou a směs byla extrahována ethylacetátem. Zkombinované extrakty byly sušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (33% ethylacetát/hexan) dala sloučeninu z názvu (7,0 g, 74%) ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 295 ($M + H$)⁺.

c) 3-[N-(Benzyloxykarbonyl)-N-methylaminomethyl] 1-benzyl-1*H*-indol

NaH (60% disperze v minerálním oleji, 0,15 g, 3,8 mmolů) byla přidána po částech, s umožněním vývinu plynů, do roztoku 3-[N-(benzyloxykarbonyl)-N-methylaminomethyl]-1*H*-indolu (0,7 g, 2,5 mmolů) v DMF (25 ml) za teploty 0 °C. Po ukončení adice NaH byl přidán benzylbromid (1,2 ml, 10,0 mmolů) za teploty 0 °C. Reakční směs byla míchána za teploty 0 °C po dobu 15 minut a potom za teploty okolí přes noc. Reakční směs byla zředěna vodou a extrahována ethylacetátem. Zkombinované extrakty byly sušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (33%

ethylacetát/hexan) dala sloučeninu z názvu (0,9 g; 93%) ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 385 ($M + H$)⁺.

d) 1-Benzyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-indol

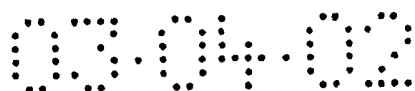
3-[N-(Benzyloxykarbonyl)-N-methylaminomethyl]-1-benzyl-1*H*-indol (0,9 g, 2,3 mmolů) byl přidán do suspenze Pearlmanova katalyzátoru (přibližně 0,30 g) v MeOH za teploty okolí v Parrově láhvi. Reakční směs byla vložena pod tlak 50 p.s.i. H₂ a třepána po dobu 5 hodin. Směs byla filtrována přes vrstvu celitu® a filtrační vrstva byla promývána MeOH. Filtrát byl koncentrován pro získání sloučeniny z názvu (0,5 g, 86%) ve formě světle žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 251 ($M + H$)⁺.

Příprava 52

Příprava 2-fenylamino-3-brompyridinu

Směs 2,5-dibrompyridinu (10,2 g, 43 mmolů) v anilínu (25 ml) byla míchána a zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 3 hodin. Když byla reakční směs ochlazená na teplotu okolí, většina anilínu byla oddestilována ve vakuu. Zbývající residuum bylo vyjmuto v ethylacetátu a roztok byl promýván 1,0 N Na₂CO₃ potom solným roztokem, sušen (Na₂SO₄) a koncentrován ve vakuu. Rozetření s petroleumetherem, filtrace a sušení ve vakuu daly sloučeninu z názvu (7,20 g, 67%) ve formě snědé pevné látky:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,58 (dd, 1 H), 7,31-7,39 (m, 4 H), 7,11 (m, 1 H), 6,79 (br s, 1 H).

MS (ES) m/e 249,0 ($M + H$) $^+$.

Příprava 53

Příprava 1,2-dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu

a) 1,2-Dimethylindol-3-karboxaldehyd

Roztok POCl_3 (7,0 ml, 75 mmolů) v DMF (100 ml) byl míchán po dobu 5 minut za teploty 0 °C, potom byl v jedné dávce přidán 1,2-dimethylindol (10,0 g, 69 mmolů). Reakční směs byla ponechána zahřát se na teplotu okolí a byla míchána po dobu 4 hodin. Hustá suspenze byla vlita do ledové vody (300 ml) a láhev byla propláchnuta další vodou (50 ml). Vodný směs byla alkalizována roztokem NaOH (13,2 g, 330 mmolů) v H_2O (50 ml) a hustá suspenze byla filtrována pro izolaci pevné látky. Tato látka byla promývána vodou a sušena ve vakuu pro získání sloučeniny z názvu (11,59 g, 97%) ve formě bělavé pevné látky:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,07 (s, 1 H), 8,09 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,21 (dt, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H).

b) 1,2-Dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-indol

Do 1,2-dimethylindol-3-karboxaldehydu (11,50 g, 66,4 mmolů) byl přidán roztok 2 M methylaminu v methanolu (100 ml, 200 mmolů). Reakční směs byla míchána po dobu 4 hodin za teploty okolí a potom byla koncentrována do sucha pro získání surov= sloučeniny z názvu:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,07 (t, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,41 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H).

c) 1,2-Dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1H-indol

1,2-Dimethyl-3-(methyliminomethyl)-1H-indol byl vyjmut v ethanolu (200 ml) a byl přidán NaBH_4 (2,6 g, 68,7 mmolů) po částech za míchání za teploty okolí (intenzivní vývin plynů). Po uplynutí 16 hodin reakční směs byla koncentrována ve vakuu a residuum bylo alkalizováno vodným 1,0 N NaOH (200 ml). Směs byla extrahována Et_2O (250 ml) a zkombinované Et_2O extrakty byly promývány solným roztokem, sušen (Na_2SO_4) a koncentrovány. Purifikace mžikovou chromatografií na silikagelu (5-10% (5 % $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$)/ CHCl_3) dala sloučeninu z názvu (8,47 g, 68%) ve formě oleje, který tuhnul v ledničce:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,19 (t, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H).

03.04.02

Příprava 3-(methylaminomethyl)benzo[b]thiofenu

Do míchaného roztoku 2 M methylaminu v methanolu (75 mmolů, 150 mmolů) byl přidán benzo[b]thiofen-3-karboxaldehyd (5,3 g, 33 mmolů) a HOAc (4,3 ml, 75 mmolů). Reakční směs byla míchána za teploty okolí po dobu 1 hodiny, potom byl přidán po částech v průběhu 5 minut NaBH_3CN (2,1 g, 33 mmolů). Směs byla míchána po dobu dalších 16 hodin a potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo vyjmuto v Et_2O (300 ml) a promýváno 1,0 N NaOH (300 ml) a potom solným roztokem, sušeno (Na_2SO_4) a koncentrováno. Purifikace mžikovou chromatografií na silikagelu (5% (5% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) dala sloučeninu z názvz (2,81 g, 48%) ve formě hnědavého oleje:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 57,87 (2d, 2 H), 7,40 (m, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 1,5 (br s, 1 H).

Příprava 55

Příprava 5-brom-2,2'-dipyridylaminu

Brom (3,0 ml, 58,2 mmolů) byl přidán po kapkách v průběhu 15 minut do míchaného roztoku 2,2'-dipyridylaminu (10 g, 58,4 mmolů) v HOAc (100 ml). Reakční směs se rychle stala hustou suspenzí. Po uplynutí 2 hodin reakční směs byla koncentrována ve vakuu a residuum bylo čištěno mžikovou chromatografií na silikagelu (0,5% (5% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$). Výsledné residuum byla rozetřeno s hexanem a sušeno ve

vakuu pro získání produktu z názvu (1,77 g, 12%) ve formě bělavé pevné látky:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,88 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,23 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,83 (m, 2 H), 7,67 (t, 1 H), 7,67 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,90 (t, 1 H).

MS (ES) m/e 250,0 ($M + H$) $^+$.

5,5'-dibrom-2,2'-dipyridylamin (4,04 g, 219%) byl také izolován ve formě bílé pevné látky po rozetření s hexanem a sušení ve vakuu:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,08 (s, 1 H), 8,32 (d, $J = 2,5$ Hz, 2 H), 7,88 (dd, 2 H), 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H).

MS (ES) m/e 328,0 ($M + H$) $^+$.

Příprava 56

Příprava 2-(methylaminomethyl)-3-methylbenzo[b]thiofenu

Postupující způsoby, které jsou popsány v Přípravách 53 (b) a (c), ale s použitím 3-methylbenzo[b]thiofen-2-karboxaldehydu (7,40 g, 42 mmolů) namísto 1,2-dimethylindol-3-karboxaldehydu, sloučenina z názvu (6,02 g, 75%) byla připravena ve formě bledě žlutého oleje, který tuhnul v ledničce.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,34 (t, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,77 (br s, 1 H).

Příprava 57

Příprava 2-methyl-3-(methylaminomethyl)benzo[b]thiofenu

a) 2-Methylbenzo[b]thiofen-3-karboxaldehyd

SnCl₄ (20 ml, 67 mmolů) byl přidán v průběhu 5 minut o míchaného roztoku 2-methylbenzo[b]thiofenu (5,0 g, 33,7 mmolů) v CH₂Cl₂ (75 ml) za teploty 0 °C pod argonovou atmosférou. Po uplynutí 15 minut byl přidán dichlormethyl methyl ether (3,7 ml, 41 mmolů). Reakční směs se stala žlutavě zbarvenou suspenzí. Reakční směs byla ponechána zahřát se na teplotu okolí a byla míchána po dobu 16 hodin, potom byla vlita do ledové vody (200 ml). Vodná směs byla okyselena 1,0 N HCl (100 ml) a míchána dokud se suspenze nerozpustila. Organická fáze byla separována, sušena (MgSO₄) a koncentrována ve vakuu. Purifikace mžikovou chromatografií na silikagelu (10% ethylacetát/hexan) dala sloučeninu z názvu (5,83 g, 98%) ve formě bílé krystalické pevné látky:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (s, 1 H), 8,61 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 2,93 (s, 3 H).

b) 2-Methyl-3-(methylaminomethyl)benzo[b]thiofen

Postupující způsoby, které jsou popsány v Přípravách 53 (b) a (c), ale s použitím 2-methylbenzo[b]thiofen-3-karboxaldehydu (5,0 g, 28,4 mmolů) namísto 1,2-dimethylindol-3-karboxaldehydu, sloučenina z názvu (4,89 g, 90%) byla připravena ve formě oleje, který tuhnul v ledničce.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,37 (t, 1 H), 7,29 (t, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H).

Příprava 58

Příprava 3,4-dimethyl-2-(methylaminomethyl)thieno[2,3-b]thiofenu

Postupující způsobem, popsáným v Přípravě 24 (a), ale s použitím 3,4-dimethylthieno[2,3-b]thiofen-2-karboxaldehydu (0,5 g, 2,5 mmolů) namísto 1-methylindol-2-karboxaldehydu, sloučenina z názvu (0,28 g, 53%) byla připravena ve formě bezbarvého oleje:

MS (ES) m/e 212 ($M + H$) $^+$.

Příprava 59

Příprava 1-methyl-2-(methylaminomethyl)naftalenu

a) N,1-Dimethylnaftalen-2-karboxamid

Postupující způsobem, popsáným v Přípravě 20 (a), ale s použitím 1-methylnaftalen-2-karboxylové kyseliny (J. Org. Chem. 1965, 22, 3869; 0,3 g, 1,6 mmolů) namísto 3-methyl-2-inden-2-karboxylové kyseliny, sloučenina z názvu (0,3 g, 94%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 200 ($M + H$) $^+$.

b) 1-Methyl-2-(methylaminomethyl)naftalen

03.04.03

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 20 (b), ale s použitím N,1-dimethylnaftalen-2-karboxamidu (0,3 g, 1,5 mmolů) namísto N,3-dimethylinden-2-karboxamidu, sloučenina z názvu (0,1 g, 36%) byla připravena ve formě bezbarvého oleje:

MS (ES) m/e 186 (M + H)+.

Příprava 60

Příprava 1-methyl-3-(methylaminomethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinu

a) 1-Methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 40 (a), ale s použitím 3-azaindolu (2,28 g, 1,83 mmolů) namísto 3-methylindolu, sloučenina z názvu (1,4 g, 58%) byla připravena ve formě žlutého oleje :

MS (ES) m/e 133 (M + H)+.

b) 1-Methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karboxaldehyd

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 40 (b), ale s použitím 1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinu (0,7 g, 5,3 mmolů) namísto 1,3-dimethylindolu, sloučenina z názvu (0,4 g, 47%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 161 (M + H)+.

c) 1-Methyl-3-(methylaminomethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

03.04.02

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 40 (c), ale s použitím 1-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-karboxaldehydu (0,4 g, 2,5 mmolů) namísto 1,3-dimethyl-1*H*-indol-2-karboxaldehydu, sloučenina z názvu (0,2 g, 45%) byla připravena ve formě žlutého oleje :

MS (ES) *m/e* 176 (*M* + *H*)⁺.

Příprava 61

Příprava 2,3-dihydro-8-(methylaminomethyl)-1*H*-3a-azacyklopenta[*a*]indenu

a) 2,3-Dihydro-1*H*-3a-azacyklopenta[*a*]inden-8-karboxaldehyd

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 40 (b), ale s použitím 2,3-dihydro-1*H*-3a-azacyklopenta[*a*]indenu (J. Med Chem. 1965, 8, 700; 0,24 g, 1,53 mmolů) namísto 1,3-dimethylindolu, sloučenina z názvu (0,17 g, 60%) byla připravena ve formě žluté pevné látky:

MS (ES) *m/e* 186 (*M* + *H*)⁺.

b) 2,3-Dihydro-8-(methylaminomethyl)-1*H*-3a-azacyklopenta[*a*]inden

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 40 (c), ale s použitím 2,3-dihydro-1*H*-3a-azacyklopenta[*a*]inden-8-karboxaldehydu (0,17 g, 0,92 mmolů) namísto 1,3-dimethyl-1*H*-indol-2-karboxaldehydu, sloučenina z názvu (0,1 g, 54%) byla připravena ve formě žlutého oleje :

MS (ES) m/e 201 ($M + H$)⁺.

Následující příklady ilustrují způsoby přípravy biologicky aktivních sloučenin podle předloženého vynálezu z mezirodktových sloučenin, jako jsou sloučeniny popsané v předcházejících Přípravách.

Příklad 1

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

EDC (0,70 g, 3,7 mmolů) byl přidán do roztoku (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové kyseliny (0,61 g, 3,7 mmolů), 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu (0,65 g, 3,7 mmolů), HOBt . H₂O (0,50 g, 3,7 mmolů) a triethylaminu (0,52 ml, 3,7 mmolů) v DMF (30 ml) za teploty okolí. Reakční směs byla míchána přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo zředěno 5% NaHCO₃ a extrahováno CH₂Cl₂. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem a sušeny nad MgSO₄. Mžíková chromatografie na silikagelu (3% MeOH/CH₂Cl₂) dala bezbarvou polotuhou látku, která byla rozetřena s Et₂O a sušena. Sloučenina z názvu (1,0 g, 83%) byla získána ve formě bílé pevné látky:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (br s, 1 H), 7,45 - 7,70 (m, 3 H), 7,00 - 7,30 (m, 3 H), 6,69 (d, $J = 15,4$ Hz, 1 H), 6,30 - 6,50 (m, 2 H), 4,89 (s, 2 H), 4,67 (br s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H);

MS (ES) m/e 321 ($M + H$)⁺.

03.04.00

Analýza: Vypočteno pro $C_{19}H_{20}N_4O$. 0,40 H_2O : C, 69,66; H, 6,40; N, 17,10.

Nalezeno: C, 69,99; H, 6,27; N, 16,84.

Příklad 2

Příprava (E)-3-(4-aminofenyl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

EDC (218 mg, 1,14 mmolů) byl přidán do roztoku hydrochloridu kyseliny 4-aminoskořicové (220 mg, 1,10 mmolů), 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu (0,20 g, 1,15 mmolů), HOBt . H_2O (154 mg, 1,14 mmolů) a triethylaminu (0,20 ml, 1,43 mmolů) v DMF (20 ml) za teploty okolí. Reakční směs byla míchána přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo zředěno 5% $NaHCO_3$ a extrahováno CH_2Cl_2 . Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem (2 x 30 ml) a sušeny nad $MgSO_4$. Mžíková chromatografie na silikagelu (3% $MeOH/CH_2Cl_2$) dala sloučeninu z názvu (68 mg, 19%) ve formě žluté pěny:

1H NMR (360 MHz, $DMSO-d_6$, 330K) δ 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,06 - 7,15 (m, 1 H), 6,94 - 7,03 (m, 1 H), 6,81 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 5,25 (br s, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H).

MS (ES) m/e 320 ($M + H$)+.

Analýza: Vypočteno pro $C_{20}H_{21}N_3O$. 0,20 H_2O : C, 74,37; H, 6,68; N, 13,01.

Nalezeno: C, 74,21; H, 6,60; N, 12,80.

Příklad 3

Příprava (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-(pyridin-3-yl)akrylamidu

EDC (0,22 g, 1,14 mmolů) byl přidán za teploty okolí do roztoku trans-3-(3-pyridyl)akrylové kyseliny (0,17 g, 1,14 mmolů), 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu (0,20 g, 1,15 mmolů) a HOBt . H₂O (0,15 g, 1,11 mmolů) v DMF (10 ml). Reakční směs byla míchána přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo zředěno 5% NaHCO₃ a extrahováno CH₂Cl₂. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem a sušeny nad MgSO₄. Mžiková chromatografie na silikagelu (3% MeOH/CH₂Cl₂) následovaná preparativní TLC (3% MeOH/CH₂Cl₂) dala sloučeninu z názvu (0,14 g, 40%) ve formě bílé pevné látky:

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) indikovala přibližně 8:1 směs amidových rotamerů; hlavní rotamer: δ 8,79 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 15,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,38 - 7,48 (m, 2 H), 7,19 - 7,27 (m, 1 H), 7,08 - 7,17 (m, 1 H), 6,98 (d, J = 15,5 Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 4,94 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,09 (s, 3 H).

MS (ES) m/e 306 (M + H)+.

Analýza: Vypočteno pro C₁₉H₁₉N₃O . 0,20 H₂O: C, 73,86; H, 6,33; N, 13,60.

Nalezeno: C, 73,52; H, 6,32; N, 13,43.

03.04.02

Příklad 4

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indazol-3-ylmethyl)akrylamidu

a) (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indazol-3-ylmethyl)akrylamid EDC (230 mg, 1,2 mmolů) byl přidán do roztoku kyseliny (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové (164 mg, 1,0 mmolů), 1-methyl-3-(methylantimethyl)-1H-indazolu (210 mg, 1,2 mmolů), HOBt . H₂O (162 mg, 1,2 mmolů) a Et₃N (0,28 ml, 2,0 mmolů) v bezvodém DMF (5 ml) za teploty okolí. Po uplynutí 18 hodin směs byla koncentrována. Mžiková chromatografie na silikagelu (5 % EtOH/EtOAc) dala sloučeninu z názvu (238 mg, 74%) ve formě bílé pěny:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (m, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 7,65 (m, 2 H), 7,35 (m, 2 H), 7,09 (m, 1 H), 6,73 (m, 1 H), 6,50 (m, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,83 (bs, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 3,10 (s, 3 H).

MS (ES) m/e 322 (M + H)+.

Příklad 5

Příprava (E)-3-(3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

a) (E)-3-(3,4-Dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid

03.04.03

EDC (230 mg, 1,2 mmolů) byl přidán do roztoku kyseliny (E)-3-(3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-yl)akrylové (206 mg, 1,0 mmolů), 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu (209 mg, 1,2 mmolů), HOBt . H₂O (162 mg, 1,2 mmolů) a Et₃N (0,21 ml, 1,5 mmolů) v bezvodém DMF (5 ml) za teploty okolí. Po uplynutí 18 hodin směs byla koncentrována. Mžiková chromatografie na silikagelu (5% EtOH/EtOAc) dala sloučeninu z názvu (238 mg, 66%) ve formě žluté pevné látky:

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7,99-6,95 (m, 8 H), 6,40 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,1 I (bs, 2 H), 3,72 (bs, 3 H), 3,67 (bs, 2 H), 3,08 (s, 3 H); pro minoritní rotomer δ 6,15 (s, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 2,96 (s, 3 H).

MS (ES) m/e 363 (M + H)+.

Příklad 6

Příprava (E)-N-methyl-N-[(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamidu

a) (E)-N-Methyl-N-[(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid

EDC (203 mg, 1,06 mmolů) byl přidán do roztoku kyseliny (E)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylové (180 mg, 0,88 mmolů), 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu (185 mg, 1,06 mmolů), HOBt . H₂O (143 mg, 1,06 mmolů) a Et₃N (0,31 ml, 2,2 mmolů) v bezvodém DMF (5 ml) za teploty okolí. Po uplynutí 18 hodin směs byla koncentrována.

Mžiková chromatografie na silikagelu (10% EtOH/EtOAc) dala sloučeninu z názvu (222 mg, 70%) ve formě žluté pevné látky:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99-6,82 (m, 8 H), 6,40 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 3,67 (m, 2 H), 3,29 (m, 3 H), 3,07 (m, 3 H), 2,73 (m, 2 H), 1,77 (m, 2 H); pro minoritní rotomer δ 6,16 (s, 1 H), 5,00 (s, 2 H).

MS (ES) m/e 361 (M + H)+.

Příklad 7

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(thieno[2,3-b]thiofen-2-ylmethyl)akrylamidu

a) (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(thieno[2,3-b]thiofen-2-ylmethyl)akrylamid

EDC (230 mg, 1,2 mmolů) byl přidán do roztoku kyseliny (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové (164 mg, 1,0 mmolů), 2-(methylaminomethyl)thieno[2,3-b]thiofenu (220 mg, 1,2 mmolů), HOBT . H₂O (162 mg, 1,2 mmolů) a Et₃N (0,35 ml, 2,5 mmolů) v bezvodém DMF (5 ml) za teploty okolí. Po uplynutí 18 hodin směs byla koncentrována. Mžiková chromatografie na silikagelu (5% Et₄H/EtOAc) dala sloučeninu z názvu (138 mg, 42%) ve formě snědé pevné látky:

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,84 (bs, 1 H), 7,5 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 6,44 (m, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 3,13 (s, 3 H); pro minoritní rotomer δ 5,00 (s, 2 H), 2,95 (s, 3 H).

03.04.02

MS (ES) m/e 330 (M + H)+.

Příklad 8

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(thieno[3,2-b]thiofen-2-ylmethyl)akrylamidu

a) (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(thieno[3,2-b]thiofen-2-ylmethyl)akrylamid

EDC (230 mg, 1,2 mmolů) byl přidán do roztoku kyseliny (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové (164 mg, 1,0 mmolů), 2-(methylaminomethyl)thieno[3,2-b]thiofenu (220 mg, 1,2 mmolů), HOBt . H₂O (162 mg, 1,2 mmolů) a Et₃N (0,35 ml, 2,5 mmolů) v bezvodém DMF (5 ml) za teploty okolí. Po uplynutí 18 hodin směs byla zředěna H₂O a extrahována EtOAc (3x). Zkombinované organické vrstvy byly sušeny (MgSO₄) a koncentrovány. Pevná látka byla vyjmuta v 1:1 MeOH/H₂O a filtrována. Filtrát byl koncentrován na přibližně 1/3 objemu. Precipitát byl izolován filtrací, promýván H₂O a sušen ve vakuu pro získání sloučeniny z názvu (139 mg, 42%) ve formě světle snědé pevné látky:

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,15 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 7,83 (bd, 1 H), 7,61 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,40 (m, 3 H), 6,45 (m, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 3,13 (s, 3 H); pro minoritní rotomer δ 5,00 (s, 2 H), 2,95 (s, 3 H).

MS (ES) m/e 330 (M + H)+.

Příklad 9

03.04.02

Příprava (E)-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

a) (E)-3-(3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamid

EDC (230 mg, 1,2 mmolů) byl přidán do roztoku kyseliny (E)-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)akrylové (189 mg, 1,0 mmolů), 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu (209 mg, 1,2 mmolů), HOBT . H₂O (162 mg, 1,2 mmolů) a Et₃N (0,28 ml, 2,0 mmolů) v bezvodém DMF (5 ml) za teploty okolí. Po uplynutí 18 hodin směs byla zředěna H₂O. Sloučenina z názvu (193 mg, 56%) byla izolován ve formě bílé pevné látky filtrací, promývána H₂O a sušena ve vakuu:

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,72 (s, 1 H), 8,50 (s, 2 H), 7,68 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 7,45 (m, 3 H), 7,13 (m, 1 H), 7,01 (m, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H); pro minoritní rotomer δ 8,68 (s, 1 H), 8,47 (s, 2 H), 6,19 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H);

MS (ES) m/e 346 (M + H)+.

Příklad 10

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(6-methyl-6*N*-thieno[2,3-b]pyrrol-5-ylmethyl)akrylamidu

03.04.00

a) (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(6-methyl-6H-inden5-ylmethyl)akrylamid

EDC (132 mg, 0,69 mmolů) byl přidán do roztoku kyseliny (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové (95 mg, 0,58 mmolů), 6-methyl-5-(methylaminomethyl)-6H-thieno[2,3-b]pyrrolu (142 mg, 0,69 mmolů), HOBt . H₂O (93 mg, 0,69 mmolů) a Et₃N (0,16 ml, 1,16 mmolů) v bezvodém DMF (3 ml) za teploty okolí. Po uplynutí 18 hodin směs byla zředěna H₂O a extrahována EtOAc (3x). Zkombinované organické vrstvy byly sušeny (MgSO₄) a koncentrovány. Residuum bylo vyjmuto v MeOH a izolováno filtrací pro získání sloučeniny z názvu (65 mg, 34%) ve formě žluté pevné látky:

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,15 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 6,96 (m, 2 H), 6,43 (m, 3 H), 4,70 (s, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,00 (s, 3 H); pro minoritní rotomer δ 4,87 (s, 2 H), 2,90 (s, 3 H).

MS (ES) m/e 327 (M + H)+.

Příklad 11

Příprava (E)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Postupujícíe způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím kyseliny (E)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)akrylové (0,50 g, 3,0 mmolů) namísto (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové kyseliny, sloučenina z názvu (0,86 g, 890) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

03.04.00

MS (ES) m/e 322 (M + H)+.

Příklad 12

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 2-(methylaminomethyl)benzo[b]thiofenu (0,47 g, 2,68 mmolů) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indolu, sloučenina z názvu (0,71 g, 91 %) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 324 (M + H)+.

Příklad 13

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-2-butenamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-methylakrylové kyseliny (0,40 g, 2,24 mmolů) namísto (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové kyseliny, sloučenina z názvu (0,65 g, 876) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 335 (M + H)+.

Příklad 14

Příprava (E)-3-(6-amino-2-methylpyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-(6-amino-2-methylpyridin-3-yl)akrylové kyseliny (0,40 g, 2,24 mmolů) namísto (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové kyseliny, sloučenina z názvu (0,70 g, 94%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 335 (M + H)+.

Příklad 15

Příprava (E)-3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)akrylové kyseliny (1,00 g, 5,62 mmolů) namísto (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové kyseliny, sloučenina z názvu (1,78 g, 95%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 335 (M + H)+.

Příklad 16

Příprava (E)-3-[6-1,8-naftyridin-6-amino)pyridin-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Do míchané suspenze (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-[(1-methyl-1H-indol-2-yl)methyl]akrylamidu (0,50 g, 1,56 mmolů) a NaHCO₃ (0,51 g, 6,09 mmolů) v THF (75 ml) byl přidán acetanhydrid (0,38 g, 3,74 mmolů). Reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 24 hodin a potom

03.04.02

koncentrována. Zbývající residuum bylo extrahováno EtOAc a čištěno na silikagelu (95:5 CHCl₃/CH₃OH) pro získání sloučeniny z názvu (0,54 g, 96 %) ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 363 (M + H)+.

Příklad 17

Příprava (E)-3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)-N-(benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Postupujícе způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)akrylové kyseliny (0,40 g, 2,24 mmolů) namísto (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové kyseliny a s použitím 2-(methylaminomethyl)benzo[b]thiofenu (0,44 g, 2,47 mmolů) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indolu, sloučenina z názvu (0,69 g, 91 %) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 338 (M + H)+.

Příklad 18

Příprava (E)-3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)-N-methyl-N-(naftalen-2-ylmethyl)akrylamidu

Postupujícе způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)akrylové kyseliny (0,40 g, 2,24 mmolů) namísto (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové kyseliny a s použitím 2-

03.04.00

(methyaminomethyl)naftalenu (0,42 g, 2,47 mmolů) namísto 1-methyl-2-(methyaminomethyl)indolu, sloučenina z názvu (0,65 g, 87%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 332 (M + H)+.

Příklad 19

Příprava (E)-3-[6-1,8-naftyridin-amino-5-methylpyridin-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 16, ale s použitím (E)-3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (0,47 g, 1,4 mmolů) namísto (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-[(1-methyl-1*H*-indol-2-yl)methyl]akrylamidu, sloučenina z názvu (0,49 g, 93%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 377 (M + H)+.

Příklad 20

Příprava (E)-3-[6-amino-5-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-[6-amino-5-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl]akrylové kyseliny (0,40 g, 2,1 mmolů) namísto (E)-3-(5-aminopyridin-3-yl)akrylové kyseliny, sloučenina z názvu (0,56 g, 77%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 351 (M + H)+.

03.04.03

Příklad 21

Příprava (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamidu

a) N-Methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamid

Do roztoku 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indol (0,78 g, 4,5 mmolů) z Přípravy 1 a triethylaminu (1,4 ml, 10,0 mmolů) v CH₂Cl₂ (50 ml) za teploty 5 °C byl přidán akryloylchlorid (0,41 ml, 4,95 mmolů). Po uplynutí 45 minut byl reakční roztok vlit do H₂O a vrstvy byly separovány. Organická fáze byla sušena nad Na₂SO₄ a koncentrována pro získání sloučeniny z názvu ve formě žlutého oleje, která byla použita přímo bez dalšího čištění.

b) (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid

Postupující způsobem, popsaným v Přípravě 2 (a), ale s použitím N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (0,90 g, 3,96 mmolů) namísto benzyl akrylátu a s použitím 6-brom-3,4-dihydro-1*H*-1,8-naftyridin-2-onu (0,60 g, 2,64 mmolů) namísto 2-amino-5-brompyridinu, sloučenina z názvu (0,85 g, 86%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) *m/e* 375 (M + H)+.

Příklad 22

03.04.02

Příprava (E)-3-[6-amino-5-[(2-hydroxyethylamino)karbonyl]-pyridin-3-yl]-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-[6-amino-5-[(2-hydroxyethylamino)karbonyl]-pyridin-3-yl]akrylové kyseliny (1,35 g, 5,4 mmolů) namísto (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové kyseliny, sloučenina z názvu (1,95 g, 89%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 408 ($M + H$)⁺.

Příklad 23

Příprava (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-(3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)akrylamidu

a) N-Methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamid

Do roztoku 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indol (0,96 g, 5,5 mmolů) z Přípravy 1 a triethylaminu (1,54 ml, 11,0 mmolů) v CH₂Cl₂ (50 ml) za teploty 5 °C byl přidán akryloylchlorid (0,48 ml, 6,0 mmolů). Po uplynutí 45 minut byl reakční roztok vlit do H₂O a vrstvy byly separovány. Organická fáze byla sušena nad Na₂SO₄ a koncentrována pro získání sloučeniny z názvu ve formě žlutého oleje, který byl použit přímo bez dalšího čištění.

03.04.00

b) (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-(3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)akrylamid

Postupujíce způsobem, popsaným v Přípravě 2 (a), ale s použitím N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (1,25 g, 5,5 mmolů) namísto benzylakrylátu a s použitím 6-brom-3-methyl-3,4-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-onu (0,80 g, 3,3 mmolů) namísto 2-amino-5-brompyridinu, sloučenina z názvu (0,62 g, 49%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) *m/e* 390 (*M* + *H*)⁺.

Příklad 24

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(4-methyl-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrol-5-ylmethyl)akrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 4-methyl-5-(methylaminomethyl)-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrolu (0,60 g, 3,3 mmolů) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indolu, sloučenina z názvu (0,90 g, 92%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) *m/e* 327 (*M* + *H*)⁺.

Příklad 26

Příprava (E)-3-[6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(3-methyl-1*H*-inden-2-ylmethyl)akrylamidu

EDC (0,383 g, 2,0 mmolů) byl přidán do roztoku kyseliny (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové (0,328 g, 2,0 mmolů), hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu (0,420 g, 2,0 mmolů), HOBt . H₂O (0,306 g, 2,0 mmolů) a triethylaminu (0,57 ml, 4,0 mmolů) v bezvodém DMF (18 ml) za teploty okolí. Reakční směs byla míchána přes noc a koncentrována ve vakuu. Residuum bylo zředěno 5% NaHCO₃ a extrahováno CH₂Cl₂. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem a sušeny nad MgSO₄. Mžiková chromatografie na silikagelu (3% MeOH/ CH₂Cl₂ dala sloučeninu z názvu (0,33 g, 52%) ve formě bezbarvé pevné látky:

MS (ES) m/e 320,2 (M + H)+.

Analýza: Vypočteno pro C₂₀H₂₁N₃O . 0,4 H₂O: C, 73,57; H, 6,72; N, 12,86.

Nalezeno: C, 73,94; H, 6,92; N, 12,50.

Příklad 27

Příprava (E)-3-[6-aminopyridin-3-yl)-N-(1H-inden-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Postupující způsobem, který byl popsán v Příkladu 26, ale s použitím hydrochloridu 2-(methylaminomethyl)indenu namísto hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu, sloučenina z názvu (0,23 g, 38%) byl získán ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 306,2 (M + H)+.

Analýza: Vypočteno pro C₁₉H₁₉N₃O . 0,125 H₂O: C, 74,18; H, 6,30; N, 13,64.

Nalezeno: C, 74,21; H, 6,25; N, 13,27.

Příklad 28

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(4-methoxy-1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Postupujícíe způsobem, který byl popsán v Příkladu 26, ale s použitím hydrochloridu 4-methoxy-1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu namísto hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu, sloučenina z názvu (0,115 g, 68%) byla získán ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 351,2 (M + H)+.

Analýza: Vypočteno pro C₂₀H₂₂N₄O₂: C, 68,55; H, 6,32; N, 15,98.

Nalezeno: C, 68,15; H, 6,33; N, 15,73.

Příklad 29

Příprava (E)-3-[6-(1,8-naftyridin-amino)pyridin-3-yl]-N-methyl-N-(3-methyl-1H-inden-2-ylmethyl)akrylamidu

Do roztoku (E)-3-[6-aminopyridin-3-yl]-N-methyl-N-(3-methyl-1H-inden-2-ylmethyl)akrylamidu (0,159 g, 0,5 mmolů) z Příkladu 26 v bezvodém THF (20 ml) byl přidán NaHCO₃ (0,126 g, 1,5 mmolů) následovaný acetanhydridem (0,153 g, 0,15 mmolů). Směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 40 hodin, potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo rozděleno mezi H₂O a EtOAc a organická vrstva byla sušena nad MgSO₄, filtrována a koncentrována. Residuum

03.04.02

bylo rozetřeno s diethyletherem pro získání sloučeniny z názvu (0,135 g, 74,8%) ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 362,2 (M + H)+.

Analýza: Vypočteno pro $C_{22}H_{23}N_3O_2 \cdot 0,25 H_2O$: C, 72,20; H, 6,47; N, 11,47.

Nalezeno: C, 72,42; H, 6,45; N, 11,07.

Příklad 30

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(1,4-dimethyl-1H-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Postupující způsobem, který byl popsán v Příkladu 26, ale s použitím hydrochloridu 1,4-dimethyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu namísto hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)-indenu, sloučenina z názvu (0,088 g, 52,7%) byl získán ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 335,2 (M + H)+.

Analýza: Vypočteno pro $C_{20}H_{22}N_4O \cdot 0,125 H_2O$: C, 71,35; H, 5,66; N, 16,64.

Nalezeno: C, 71,23; H, 6,65; N, 16,67.

Příklad 31

Příprava (E)-N-methyl-N-(3-methyl-1H-inden-2-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamidu

a) N-Methyl-N-(3-methyl-1H-inden-2-ylmethyl)-akrylamid

03.04.03

Do roztoku hydrochloridu 3-methyl-2-(methyaminomethyl)-indenu (0,132 g, 0,63 mmolů) z Příprava 19 a triethylaminu (0,19 g, 1,89 mmolů) v CH_2Cl_2 (6 ml) za teploty 0°C byl přidán roztok akryloylchloridu (0,06 ml, 0,7 mmolů) v CH_2Cl_2 (2 ml). Reakční směs byla míchána za teploty 0°C po dobu 1 hodin, potom byla vlita do vody. Vrstvy byly separovány a organická vrstva byla promývána solným roztokem, sušena nad MgSO_4 a koncentrována ve vakuu pro získání sloučeniny z názvu (0,145 g, kvantitativní výtěžek) v formě olejovité pevné látky:

MS (ES) m/e 228,2 ($M + H$)+.

b) (E)-N-Methyl-N-(3-methyl-1*H*-inden-2-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid

Směs 6-brom-3,4-dihydro-1*H*-1,8-naftyridin-2-onu (0,096 g, 0,42 mmolů) z Přípravy 15 a N-methyl-N-(3-methyl-1*H*-inden-2-ylmethyl)akrylamidu (0,141 g, 0,62 mmolů) v propionitrilu (10 ml) byla zpracovávána (*i*-Pr)₂NEt (0,15 ml, 0,08 mmolů), octanem paladnatým (0,014 g, 0,062 mmolů) a (*o*-tolyl)₃P (0,025 g, 0,08 mmolů) a výsledná směs byla zahřívána opatrně na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 18 hodin byla reakční směs ochlazená, filtrována přes vrstvu celitu® a koncentrována. Mžiková chromatografie na silikagelu (2% MeOH/ CH_2Cl_2) dala sloučeninu z názvu (0,06 g, 41 %) ve formě sklovité pevné látky:

MS (ES) m/e 374,2 ($M + H$)+.

Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 69,76; H, 6,41; N, 10,61.

Nalezeno: C, 69,86; H, 6,67; N, 10,51.

03.04.03

Příklad 32

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-N-propylakrylamida

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 1-methyl-2-(propylaminomethyl)-1*H*-indolu (0,2 g, 1 mmolů) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu, sloučenina z názvu (0,14 g, 40%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 349 ($M + H$)⁺.

Příklad 33

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(5-fluor-1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 5-fluor-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu (0,192 g, 1 mmolů) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu, sloučenina z názvu (0,1 g, 30%) byla připravena ve formě bílé pevné látky :

MS (ES) m/e 339 ($M + H$)⁺.

Příklad 34

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(naftalen-1-ylmethyl)akrylamidu

03.04.02

Postupujice způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím hydrochloridu N-methyl-1-(methylaminomethyl)-naftalenu (0,2 g, 1 mmolů) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu, sloučenina z názvu (0,09 g, 28%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 318 (M + H)+.

Příklad 35

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(benzofuran-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Postupujice způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 2-(methylamino methyl)benzofuranu (0,17 g, 1,1 mmolů) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu, sloučenina z názvu (0,10 g, 30%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 308 (M + H)+.

Příklad 36

Příprava (E)-N-methyl-3-[6-(methylamino)pyridin-3-yl]-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Postupujice způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-[6-(methylamino)pyridin-3-yl]akrylové kyseliny (0,15 g, 0,84 mmolů) namísto (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové kyseliny, sloučenina z názvu (0,1 g, 37%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 335 (M + H)+.

03.04.02

Příklad 37

Příprava (E)-3-[6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-[6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]akrylové kyseliny (0,20 g, 1,0 mmolů) namísto (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové kyseliny, sloučenina z názvu (0,22 g, 63%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 349 (M + H)+.

Příklad 38

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-cyklopropyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 2-(cyklopropylamino)-1-methyl-1*H*-indolu (0,22 g, 1,1 mmolů) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu, sloučenina z názvu (0,154 g, 53%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 347 (M + H)+.

Příklad 39

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(chinolin-3-ylmethyl)akrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 3-(methylaminomethyl)chinolinu (0,172 g, 1 mmolů) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu, sloučenina z názvu (0,100 g, 31%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 319 ($M + H$)⁺.

Příklad 40

Příprava (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)akrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-(6-methylpyridin-3-yl)akrylové kyseliny (0,18 g, 1,1 mmolů) namísto (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové kyseliny, sloučenina z názvu (0,11 g, 31%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 320 ($M + H$)⁺.

Příklad 41

Příprava (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(2-oxopropylamino)pyridin-3-yl]akrylamidu

Do roztoku (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (0,12 g, 0,32 mmol) z Příkladu 1 v DMF (1 ml) byl přidán NaH (14 mg, 60% disperze v oleji, 0,35 mmol) a 1-brom-2,2-dimethoxy-propan (0,05 ml, 0,37 mmolů). Po uplynutí 18 hodin za teploty okolí byla reakce ukončena, jak bylo určeno TLC analýzou. Rozpouštědlo

byl odstraněno ve vakuu a residuum bylo čištěno preparativní HPLC s obrácenými fázemi (YMC CombiPrep® ODS-A, 10% až 90% CH₃CN/H₂O + 0,1 % TFA) pro získání sloučeniny z názvu (11,6 mg) ve formě bledě žlutého oleje:

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄, 2:1 směs rotamerů, vedlejší rotame uveden kurzívou) δ 9,28 a 9,22 (s, 1 H), 8,60 a 8,52 (s, 1 H), 8,25 a 8,15 (d, 1 H), 7,68 (d, J = 16 Hz, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,35 (m, 3 H), 7,15 (m, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 6,55 a 6,25 (s, 1 H), 5,05 a 4,95 (s, 2 H), 3,72 a 3,68 (s, 3 H), 3,50 a 3,48 (s, 3 H), 3,35 (s, 2 H); 3,15 a 3,10 (s, 3 H).

MS (ES+) m/e 376,3 (M + H)+.

Byl také izolován nezreagovaný (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamid (68 mg).

Příklad 42

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(1*H*-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

EDC (0,30 g, 1,58 mmolů) byl přidán do roztoku kyseliny 3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové (0,26 g, 1,58 mmolů), 2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu (0,23 g, 1,43 mmolů), HOBt . H₂O (0,21 g, 1,58 mmolů) a diisopropylethylaminu (0,51 ml, 2,86 mmolů) v DMF (20 ml) za teploty okolí. Reakční směs byla míchána přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo zředěno vodou a extrahováno ethylacetátem. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem a sušeny nad Na₂SO₄. Mžiková chromatografie na

silikagelu (10% MeOH/CHCl₃) dala sloučeninu z názvu (0,30 g, 68%) ve formě světle žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 307 (M + H)+.

Příklad 43

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(1-ethyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

EDC (0,84 g, 4,38 mmolů) byl přidán do roztoku kyseliny 3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové (0,72 g, 4,38 mmolů), 1-ethyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu (0,75 g, 3,98 mmolů), HOBt . H₂O (0,59 g, 4,38 mmolů) a diisopropylethylaminu (1,40 ml, 7,96 mmolů) v DMF (30 ml) za teploty okolí. Reakční směs byla míchána přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo zředěno vodou a extrahováno ethylacetátem. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem a sušeny nad Na₂SO₄. Mžiková chromatografie na silikagelu (5% MeOH/CHCl₃) dala sloučeninu z názvu (0,40 g, 30%) ve formě světle snědé pevné látky:

MS (ES) m/e 335 (M + H)+.

Příklad 44

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)akrylamidu

EDC (0,35 g, 1,89 mmolů) byl přidán do roztoku kyseliny 3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové (0,31 g, 1,89 mmolů), 1-

methyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu (0,30 g, 1,72 mmolů), HOBt . H₂O (0,24 g, 1,89 mmolů) a diisopropylethylaminu (0,60 ml, 3,44 mmolů) v DMF (20 ml) za teploty okolí. Reakční směs byla míchána přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo zředěno vodou a extrahováno ethylacetátem. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem a sušeny nad Na₂SO₄. Mžiková chromatografie na silikagelu (5% MeOH/CHCl₃) dala sloučeninu z názvu (0,30 g, 55%) ve formě světle žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 321 (M + H)+.

Příklad 45

Příprava (E)-3-[6-((E)-but-2-enoylamino)pyridin-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Krotonanhydrid (0,29 ml, 1,96 mmolů) byl přidán do roztoku (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (0,16 g, 0,49 mmolů) a hydrogenuhličitany sodného (0,20 g, 2,45 mmolů) v THF (30 ml) za teploty okolí a reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku pod dusíkovou atmosférou. Po uplynutí 48 hodin byla reakční směs koncentrována ve vakuu a residuum bylo zředěno vodou a extrahováno ethylacetátem. Zkombinované extrakty byly sušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány ve vakuu pro získání sloučeniny z názvu (0,10 g, 53%) ve formě snědé pevné látky:

MS (ES) m/e 389 (M + H)+.

Příklad 46

Příprava (E)-3-[6-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2--pyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Anhydrid kyseliny ftalové (0,81 g, 5,48 mmolů) byl přidán do roztoku (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (0,44 g, 1,37 mmolů) a hydrogenuhličitanu sodného (0,58 g, 6,85 mmolů) v THF (70 ml) za teploty okolí a reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku pod dusíkovou atmosférou. Po uplynutí 48 hodin byla reakční směs koncentrována ve vakuu a residuum bylo čištěno mžikovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát). Sloučenina z názvu (0,21 g; 33%) byla získán ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 451 ($M + H$)⁺.

Příklad 47

Příprava (E)-3-[6-[(2-karboxybenzoyl)amino]pyridin-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Anhydrid kyseliny ftalové (0,81 g, 5,48 mmolů) byl přidán do roztoku (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (0,44 g, 1,37 mmolů) a hydrogenuhličitanu sodného (0,58 g, 6,85 mmolů) v THF (70 ml) za teploty okolí a reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku pod dusíkovou atmosférou. Po uplynutí 48 hodin byla reakční směs koncentrována ve vakuu a

residuum bylo zředěno vodou a extrahováno ethylacetátem. Zkombinované extrakty byly sušeny nad Na_2SO_4 a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) dala sloučeninu z názvu (0,10 g, 16%) ve formě světle žluté pevné látky:
MS (ES) m/e 469 (M + H)+.

Příklad 48

Příprava (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(propionylamino)pyridin-3-yl]akrylamidu

Anhydrid kyseliny propionové (0,90 ml, 7,04 mmolů) byl přidán do roztoku (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (0,56 g, 1,76 mmolů) a hydrogenuhličitanu sodného (0,74 g, 8,8 mmolů) v THF (40 ml) za teploty okolí a reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku pod dusíkovou atmosférou. Po uplynutí 48 hodin byla reakční směs koncentrována ve vakuu a residuum bylo zředěno vodou a extrahováno ethylacetátem. Zkombinované extrakty byly sušeny nad Na_2SO_4 a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (ethylacetát) dala sloučeninu z názvu (0,35 g, 53%) ve formě bílé pevné látky:
MS (ES) m/e 377 (M + H)+.

Příklad 49

Příprava (E)-3-[6-(3-Ethylureido)pyridin-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Ethylisokyanatan (0,13 ml, 1,68 mmolů) byl přidán do roztoku (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (0,27 g, 0,84 mmolů) a triethylaminu (0,29 ml, 2,1 mmolů) v DMF (30 ml) za teploty okolí. Reakční směs byla míchána po dobu 6 dní, potom byla koncentrována ve vakuu a residuum bylo zředěno vodou a extrahováno ethylacetátem. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem, sušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (ethylacetát) dala sloučeninu z názvu (80 mg, 24%) ve formě světle žluté pevné látky:

MS (ES) *m/e* 392 (*M* + *H*)⁺.

Příklad 50

Příprava (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(3-methylureido)pyridin-3-yl]akrylamidu

Methylisokyanatan (0,18 ml, 3,05 mmolů) byl přidán do roztoku (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (0,20 g, 0,61 mmolů) a triethylaminu (0,17 ml, 1,22 mmolů) v DMF (20 ml) za teploty okolí. Reakční směs byla míchána po dobu 5 dní, potom byla koncentrována ve vakuu a residuum bylo zředěno vodou a extrahováno ethylacetátem. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem, sušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (ethylacetát) dala sloučeninu z názvu (0,10 g, 43%) ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 378 ($M + H$) $^{+}$.

Příklad 51

Příprava (E)-3-[6-(1,8-naftyridin-amino)pyridin-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)akrylamidu

Acetanhydrid (0,12 ml, 1,24 mmolů) byl přidán do roztoku (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamidu (0,10 g, 0,31 mmolů) a hydrogenuhličitanu sodného (0,13 g, 1,55 mmolů) v THF (20 ml) za teploty okolí a reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku pod dusíkovou atmosférou. Po uplynutí 48 hodin byla reakční směs koncentrována ve vakuu a residuum bylo zředěno vodou a extrahováno ethylacetátem. Zkombinované extrakty byly sušeny nad Na_2SO_4 a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (ethylacetát) dala sloučeninu z názvu (50 mg, 45%) ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 363 ($M + H$) $^{+}$.

Příklad 52

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-methyl-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Do míchaného roztoku HCl soli kyseliny (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-methylakrylové (0,5 g, 2,3 mmolů) v bezvodé směsi 1:1 DMF/ CH_2Cl_2 (30 ml) za teploty okolí byl přidán 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indol (0,42 g, 2,4

mmolů), HOBt . H₂O (0,32 g, 2,4 mmolů), Et₃N (0,66 ml, 4,7 mmolů) a EDC (0,46 g, 2,4 mmolů). Po ukončení míchání po dobu 24 hodin reakční směs byla koncentrována do sucha. Residuum bylo vyjmuto v ethylacetátu a roztok byl promýván H₂O, sušen (Na₂SO₄) a koncentrován ve vakuu. Mžiková chromatografie na silikagelu (4% methanol/CHCl₃) následovaná rozetřením se směsí ethylacetát/hexan dala sloučeninu z názvu (0,55 g, 75%) ve formě bělavé pevné látky:

LCMS (ES) m/e 335,2 (M + H)+;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,48 (dd, 1 H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 6,46 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,17 (br s, 2 H).

Příklad 53

Příprava 2-(6-aminopyridin-3-ylmethyl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Postupující způsobem, který byl popsán v Příkladu 52, ale s použitím HCl soli 2-(6-aminopyridin-3-ylmethyl)akrylové kyseliny (0,50 g, 2,3 mmolů) namísto HCl soli (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-methylakrylové kyseliny, sloučenina z názvu (0,55 g, 75%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky po purifikaci mžikovou chromatografií na silikagelu (4% methanol/CHCl₃):

LCMS (ES) m/e 335,2 (M + H)+;

03.04.03

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,75 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 7,01 (t, 1 H), 6,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,83 (br s, 2 H), 5,23 (s, 1 H), 5,14 (s, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,36 (s, 2 H), 2,82 (s, 3 H).

Příklad 54

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(naftalen-2-ylmethyl)akrylamidu

Do míchaného roztoku kyseliny (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové (0,30 g, 1,8 mmolů) v 1:1 DMF/ CH_2Cl_2 (25 ml) byl přidán 2-(methylaminomethyl)naftalen (0,34 g, 2 mmolů), HOBt $\cdot$ H_2O (0,27 g, 2 mmolů), Et_3N (0,28 ml, 2 mmolů) a EDC (0,38 g, 2 mmolů). Po ukončení míchání za teploty okolí po dobu 16 hodin reakční směs byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo vyjmuto v ethylacetátu a roztok byl promýván H_2O , sušen (Na_2SO_4) a koncentrován do sucha. Purifikace mžikovou chromatografií na silikagelu (4% methanol/ CHCl_3), rozetření se směsí 1:1 ethylacetát/hexan, filtrace a sušení ve vakuu daly sloučeninu z názvu (0,49 g, 81 %) ve formě bělavé pevné látky: LCMS (ES) m/e 318,0 ($M + H$) $^+$.

Příklad 55

Příprava (E)-3-(6-amino-4-methylpyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Do míchaného roztoku HCl soli kyseliny (E)-3-(6-amino-4-methylpyridin-3-yl)akrylové (0,70 g, 3,3 mmolů) v 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (30 ml) byl přidán Et₃N (0,42 ml, 3 mmolů), 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indol (0,50 g, 2,9 mmolů), HOBt . H₂O (0,41 g, 3 mmolů) a DCC (0,70 g, 3 mmolů). Po ukončení míchání za teploty okolí po dobu 16 hodin reakční směs byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo vyjmuto v ethylacetátu a filtrováno. Filtrát byl promýván 1,0 N Na₂CO₃ potom solným roztokem, sušen (Na₂SO₄) a koncentrován ve vakuu. Purifikace mžikovou chromatografií na silikagelu (4% methanol/CHCl₃) dala sloučeninu z názvu (0,74 g, 74%) ve formě bledě žluté pevné látky:
LCMS (ES) m/e 335,2 (M + H)+.

Příklad 56

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(1,3-dimethyl-1H-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Do míchaného roztoku 1,3-dimethyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu (0,6 g, 3,2 mmolů) v 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (25 ml) byla přidána kyselina (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylová (0,50 g, 3 mmolů), HOBt . H₂O (0,43 g, 3,2 mmolů) a DCC (0,66 g, 3,2 mmolů). Po ukončení míchání za teploty okolí po dobu 16 hodin reakční směs byla koncentrována ve vakuu. Purifikace mžikovou chromatografií na silikagelu (3% methanol/CHCl₃) dala sloučeninu z názvu (0,83 g, 83%) ve formě bělavé pevné látky:

LCMS (ES) m/e 335,4 (M + H)+.

Příklad 57

Příprava (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-*d*]-1,3-oxazin-6-yl)akrylamidu

a) N-Methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamid

Do míchaného roztoku 1-methyl-2-(methyaminomethyl)-1*H*-indolu (1,0 g, 5,7 mmolů) z Přípravy 1 a Et₃N (0,9 ml, 6,4 mmolů) v CH₂Cl₂ (50 ml.) za teploty 0 °C byl přidán po kapkách akryloylchlorid (0,51 ml, 6 mmolů) v průběhu 5 minut. Reakční směs byla míchána za teploty 0 °C po dobu 1 hodiny, potom byla vlita do ledové vody. Organická fáze byla separována, promývána solným roztokem, sušena (MgSO₄) a koncentrována do sucha pro získání sloučeniny z názvu (1,19 g, 91 %) ve formě žlutého oleje, který byl použit bez dalšího čištění:

TLC (silikagel, 50% EtOAc/hexan) R_f= 0,31.

b) (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-*d*]-1,3-oxazin-6-yl)akrylamid

Do míchaného roztoku N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (1,19 g, 5,2 mmolů) v propionitrilu (50 ml) byl přidán 6-brom-2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-*d*]-1,3-oxazin (1,1 g, 4,9 mmolů), DIEA (1,75 ml, 10 mmolů), octan paladnatý (112 mg, 0,5 mmolů) a tri-*o*-tolylfosfin (304 mg, 1,0 mmolů). Reakční směs byla proplachována argonem a zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 16

hodin, potom byla ochlazená na teplotu okolí a koncentrována ve vakuu. Residuum bylo vyjmuto v CHCl_3 a roztok byl filtrován přes vrstvu silikagelu (3% methanol/ CHCl_3). Filtrát byl koncentrován a residuum bylo rozetřeno s ethylacetátem, izolováno podtlakovou filtrací a sušeno ve vakuu, což dalo sloučeninu z názvu (1,02 g, 55%) ve formě bělavé pevné látky:

LCMS (ES) m/e 377,4 ($M + H$) $^+$.

Příklad 58

Příprava (E)-N-(1,3-dimethyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-N-methyl-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamidu

a) N-(1,3-Dimethyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid

Do míchaného roztoku 1,3-dimethyl-2-(methylaminomethyl)indolu (1,5 g, 8 mmolů) z Přípravy 40 a Et_3N (1,12 ml, 8 mmolů) v CH_2Cl_2 (75 ml) za teploty 0 °C byl přidán akryloylchlorid (0,65 ml, 8 mmolů) po kapkách v průběhu 5 minut. Reakční směs byla míchána za teploty 0 °C po dobu 1 hodiny a potom byla vlita do ledové vody. Organická fáze byla separována, promývána solným roztokem, sušena (MgSO_4) a koncentrována do sucha pro získání sloučeniny z názvu (1,7 g, 90%) ve formě žlutého oleje, který byl použit bez dalšího čištění:

TLC silikagel (50% EtOAc/hexan) R_f = 0,41.

b) (E)-N-(1,3-Dimethyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-N-methyl-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naftyridin-3-yl)akrylamid

Do míchaného roztoku N-(1,3-dimethyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu (1,7 g, 7 mmolů) v propionitrilu (50 ml) byl přidán 6-brom-3,4-dihydro-1*H*-1,8-naftyridin-2-on (1,16 g, 5,1 mmolů), DIEA (1,8 ml, 10,3 mmolů), octan paladnatý (112 mg, 0,5 mmolů) a tri-*o*-tolylfosfin (304 mg, 1,0 mmolů). Reakční směs byla proplachována argonem a zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 16 hodin, potom byla ochlazena na teplotu okolí a koncentrována ve vakuu. Purifikace mžikovou chromatografií na silikagelu (5% methanol/CHCl₃), rozetření s ethylacetátem, filtrace a sušení ve vakuu dalo sloučeninu z názvu (1,17 g, 59%) ve formě bělavé pevné látky:

LCMS (ES) *m/e* 389,2 (M + H)+.

Příklad 59

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(3--methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)akrylamidu

Do míchaného roztoku 3-methyl-2-(methylaminomethyl)-benzo[b]thiofenu (0,30 g, 1,6 mmolů) v 1:1 DMF/CH₂Cl₂ byla přidána kyselina (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylová (0,33 g, 2 mmolů), HOBt . H₂O (0,27 g, 2 mmolů) a DCC (0,41 g, 2 mmolů). Reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin, potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo vyjmuto v CHCl₃, promýváno H₂O, sušeno (Na₂SO₄) a koncentrováno. Purifikace mžikovou chromatografií na silikagelu (4% methanol/CHCl₃) dala sloučeninu z názvu (0,39 g, 72%) ve formě bledě žluté pevné látky:

LCMS (ES) m/e 338,2 (M + H)+.

Příklad 60

Příprava (E)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)akrylové kyseliny (1,49 g, 7,1 mmolů) namísto (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové kyseliny a s použitím 2-(methylaminomethyl)thieno[2,3-b]thiofenu (1,38 g, 7,8 mmolů) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indolu, sloučenina z názvu (2,04 g, 89%) byla připravena ve formě žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 325 (M + H)+.

Příklad 61

Příprava (E)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)akrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 31, ale s použitím 1-methyl-3-(methylaminomethyl)indolu (1,96 g, 8,6 mmolů) namísto hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu a s použitím 2-amino-5-brompyrimidinu (1,0 g, 5,75 mmolů) namísto 6-brom-3,4-dihydro-1H-1,8-naftyridin-2-onu, sloučenina z názvu (1,44 g, 78%) byla připravena ve formě žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 322 (M + H)+.

Příklad 62

Příprava (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 31, ale s použitím 1-methyl-3-(methylaminomethyl)indolu (0,75 g, 3,3 mmolů) namísto hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu, sloučenina z názvu (0,59 g, 72%) byla připravena ve formě světle žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 375 (M + H)+.

Příklad 63

Příprava (E)-3-[2-aminopyrimidin-5-yl]-N-methyl-N-(3-methyl-1*H*-inden-2-ylmethyl)akrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 31, ale s použitím 2-amino-5-brompyrimidinu (0,32 g, 1,84 mmolů) namísto 6-brom-3,4-dihydro-1*H*-1,8-naftyridin-2-onu, sloučenina z názvu (0,47 g, 80%) byla připravena ve formě světle žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 321 (M + H)+.

Příklad 64

Příprava (E)-3-[2-(1,8-naftyridin-amino)pyrimidin-5-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 31, ale s použitím 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indolu (1,45 g, 8,33 mmolů) namísto hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu a s použitím 2-1,8-naftyridin-amino-5-brompyrimidinu (1,20 g, 5,55 mmolů) namísto 6-brom-3,4-dihydro-1*H*-1,8-naftyridin-2-onu, sloučenina z názvu (2,38 g, 43%) byla připravena ve formě žluté pevné látky: MS (ES) m/e 364 ($M + H$)⁺.

Příklad 65

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(2-methyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)akrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 2-methyl-3-(methylaminomethyl)indolu (0,45 g, 2,58 mmolů) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indolu, sloučenina z názvu (0,68 g, 90%) byla připravena ve formě žluté pevné látky: MS (ES) m/e 321 ($M + H$)⁺.

Příklad 66

Příprava (E)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(1,2-dimethyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 31, ale s použitím 1,2-dimethyl-3-(methylaminomethyl)indolu (1,62 g, 8,62 mmolů) namísto hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu a s použitím 2-amino-5-

brompyrimidinu (1,00 g, 5,75 mmolů) namísto 6-brom-3,4-dihydro-1*H*-1,8-naftyridin-2-onu, sloučenina z názvu (1,33 g, 69%) byla připravena ve formě žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 336 ($M + H$)⁺.

Příklad 67

Příprava (E)-*N*-methyl-*N*-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-7-yl)akrylamidu

Postupující způsobem, který byl popsán v Příkladu 31, ale s použitím 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indolu (1,17 g, 6,75 mmolů) namísto hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu a s použitím 5-brom-2*H*-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-onu (1,03 g, 4,50 mmolů) namísto 6-brom-3,4-dihydro-1*H*-1,8-naftyridin-2-onu, sloučenina z názvu (0,90 g, 53%) byla připravena ve formě světle žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 377 ($M + H$)⁺.

Příklad 68

Příprava (E)-*N*-methyl-*N*-(2-methyl-1*H*-indol-3-methyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamidu

Postupující způsobem, který byl popsán v Příkladu 31, ale s použitím 2-methyl-3-(methylaminomethyl)indolu (1,40 g, 8,00 mmolů) namísto hydrochloridu 3-methyl-2-

(methylaminomethyl)indenu, sloučenina z názvu (1,30 g, 65%) byla připravena ve formě světle žluté pevné látky:
MS (ES) m/e 376 (M + H)+.

Příklad 69

Příprava (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-7-yl)akrylamidu

Postupující způsobem, který byl popsán v Příkladu 31, ale s použitím 1-methyl-3-(methylaminomethyl)indolu (0,38 g, 2,20 mmolů) namísto hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu a s použitím 5-brom-2*H*-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-onu (0,32 g, 1,40 mmolů) namísto 6-brom-3,4-dihydro-1*H*-1,8-naftyridin-2-onu, sloučenina z názvu (0,26 g, 50%) byla připravena ve formě světle žluté pevné látky:
MS (ES) m/e 377 (M + H)+.

Příklad 70

Příprava (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)propionamidu

Do roztoku (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid (0,15 g, 0,40 mmolů) v dioxanu za teploty okolí byl přidán Pd(OH)₂. Baňka byla uzavřena septem, kterým byl vložen balón obsahující vodík (1 atm). Reakční směs byla míchána

za teploty okolí přes noc a potom filtrována přes vrstvu Celitu®, promývajíc methanolem. Filtrát byl koncentrován pro získání sloučeniny z názvu (0,14 g, 94 %) ve formě světle žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 378 (M + H)+.

Příklad 71

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(6-methoxy-1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Postupující způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-6-methoxy-1*H*-indolu namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu, sloučenina z názvu (50%) byla připravena ve formě světle žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 351,4 (M + H)+.

Analýza: Vypočteno pro C₂₀H₂₂N₄O₂ · 1,5 H₂O: C, 63,64; H, 6,66; N, 14,84.

Nalezeno: C, 63,51; H, 6,21; N, 14,71.

Příklad 72

Příprava (E)-3-(7-aminopyridin-3-yl)-N-(1,7-dimethyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Postupující způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 1,7-dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu,

sloučenina z názvu (50%) byla připravena ve formě světle žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 335,2 ($M + H$)+.

Analýza: Vypočteno pro $C_{20}H_{22}N_4O_2 \cdot 0,5 H_2O$: C, 69,99; H, 6,76; N, 16,31.

Nalezeno: C, 70,02; H, 6,59; N, 16,43.

Příklad 73

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(1,5-dimethyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Postupující způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 1,5-dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1H-indolu namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu, sloučenina z názvu (33%) byla připravena ve formě světle žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 335,2 ($M + H$)+.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{22}N_4O_2 \cdot H_2O$: C, 68,16; H, 6,86; N, 15,89.

Nalezeno: C, 68,37; H, 6,70; N, 15,62.

Příklad 74

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(1,6-dimethyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Postupující způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 1,6-dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1H-indolu namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu,

sloučenina z názvu (33%) byla připravena ve formě světlé snědé pevné látky:

MS (ES) m/e 335,2 ($M + H$)⁺.

Analýza: Vypočteno pro $C_{20}H_{22}N_4O_2 \cdot 0,375 H_2O$: C, 70,41; H, 6,64; N, 16,42.

Nalezeno: C, 70,40; H, 6,61; N, 16,19.

Příklad 75

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(1-benzyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

EDC (0,42 g, 2,20 mmolů) byl přidán do roztoku kyseliny 3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylové (0,36 g, 2,20 mmolů), 1-benzyl-3-(methylaminomethyl)-1H-indolu (0,50 g, 2,00 mmolů), HOBt . H_2O (0,30 g, 2,20 mmolů) a diisopropylethylaminu (0,70 ml, 4,00 mmolů) v DMF (30 ml) za teploty okolí. Reakční směs byla míchána přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo zředěno vodou a extrahováno ethylacetátem. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem a sušeny nad Na_2SO_4 . Mžiková chromatografie na silikagelu (10% MeOH/ $CHCl_3$) dala sloučeninu z názvu (0,48 g, 60%) ve formě světle žluté pevné látky:

MS (ES) m/e 397 ($M + H$)⁺.

Příklad 76

Příprava (E)-N-methyl-N-(1-methyl,-1H-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(fenylamino)pyridin-3-yl]akrylamidu

a) N-Methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Do míchaného roztoku 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu (1,5 g, 8,6 mmolů) a Et₃N (1,35 ml, 9,6 mmolů) v CH₂Cl₂ (75 ml) za teploty 0 °C byl přidán po kapkách akryloylchlorid (0,77 ml, 9,5 mmolů) v průběhu 5 minut. Po uplynutí 2 hodin reakční směs byla promývána studenou H₂O, solným roztokem, sušena (MgSO₄) a koncentrována ve vakuu. Residuum bylo použito bez dalšího čištění.

b) (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(fenylamino)pyridin-3-yl]akrylamid

N-Methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamid (z Příkladu 76 (a)) byl vyjmut v propionitrilu (50 ml). Do tohoto roztoku byl přidán za míchání 2-fenylamino-5-brompyridin (1,3 g, 5,2 mmolů), DIEA (1,8 ml, 10 mmolů), Pd(OAc)₂ (112 mg, 0,5 mmolů) a P(*o*-tol)₃ (304 mg, 1,0 mmolů). Reakční směs byla propláchnuta argonem a potom míchána za teploty zpětného toku po dobu 16 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí byla reakční směs koncentrována do sucha ve vakuu. Mžiková chromatografie na silikagelu (5% methanol/CHCl₃) následovaná druhou mžikovou kolonou na silikagelu (50-70% EtOAc/CHCl₃) zanechala residuum, které bylo rozetřeno se směsí EtOAc/petroleumether. Filtrace a sušení ve vakuu daly sloučeninu z názvu (1,42 g, 69%) ve formě bělavého prášku:

MS (ES) *m/e* 396,20 (M + H)+.

Příklad 77

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(1,2-dimethyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Do míchaného roztoku 1,2-dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1H-indolu (0,8 g, 4,2 mmolů) v 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (30 ml) za teploty okolí byla přidána kyselina (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylová (0,7 g, 4,3 mmolů), Et₃N (0,61 ml; 4,3 mmolů), HOBt . H₂O (0,58 g, 4,3 mmolů) a EDC (0,83 g, 4,3 mmolů). Po uplynutí 16 hodin byla reakční směs koncentrována ve vakuu a residuum bylo vyjmuto v EtOAc (100 ml). Roztok byl promýván 1,0 N Na₂CO₃ (100 ml) potom solným roztokem, sušen (Na₂SO₄) a koncentrován. Purifikace mžikovou chromatografií na silikagelu (4% MeOH/CHCl₃) následovaná rozetřením se směsí 1:1 Et₂O/petroleumether a sušením ve vakuu dala sloučeninu z názvu (1,36 g, 97%) ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 335,2 (M + H)+.

Příklad 78

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(benzo[b]thiofen-3-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Postupující způsobem, který byl popsán v Příkladu 77, ale s použitím 3-(methylaminomethyl)benzo[b]thiofenu (0,75 g, 4,2 mmolů) namísto 1,2-dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1H-indolu, sloučenina z názvu (1,05 g, 83%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

03.04.02

MS (ES) m/e 324,2 (M + H)+.

Příklad 79

Příprava (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(pyridin-2-ylamino)pyridin-3-yl]akrylamidu

Postupující způsobem, který byl popsán v Příkladu 76 (a) a (b), ale s použitím 5-brom-2,2'-dipyridylaminu (1,3 g, 5,2 mmolů) namísto 2-fenylamino-5-brompyridinu, sloučenina z názvu (1,54 g, 75%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 398,2 (M + H)+.

Příklad 84

Příprava (E)-N-(1,2-dimethyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-N-methyl-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamidu

a) N-Methyl-N-(1,2-dimethyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamid

Postupující způsobem, který byl popsán v Příkladu 76 (a), ale s použitím 1,2-dimethyl-3(methylaminomethyl)-1*H*-indolu (1,5 g, 8 mmolů) namísto 1-methyl-2(methylaminomethyl)-1*H*-indolu, sloučenina z názvu byla připravena a použita bez dalšího čištění.

b) (E)-N-(1,2-Dimethyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-N-methyl-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 76 (b), ale s použitím 6-brom-3,4-dihydro-1*H*-1,8-naftyridin-2-onu (13 g, 5,7 mmolů) namísto 2-fenylamino-5-brompyridinu, sloučenina z názvu (0,57 g, 26%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 389,19 ($M + H$)⁺.

Příklad 81

Příprava (E)-N-methyl-N-(3-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamidu

a) N-Methyl-N-(3-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)akrylamid

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 76 (a), ale s použitím 2-(methyaminomethyl)-3-methylbenzo[b]thiofenu (1,53 g, 8 mmolů) namísto 1-methyl-2-(methyaminomethyl)-1*H*-indolu, sloučenina z názvu byla připravena a použita bez dalšího čištění.

b) (E)-N-Methyl-N-(3-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 76 (b), ale s použitím 6-brom-3,4-dihydro-1*H*-1,8-naftyridin-2-onu (1,3 g, 5,7 mmolů) namísto 2-fenylamino-5-brompyridinu, sloučenina z názvu (0,85 g, 33%) byla připravena ve formě bělavé pevné látky:

MS (ES) m/e 392,2 ($M + H$)⁺.

Příklad 82

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-(2-methylbenzo[b]thiofen-3-ylmethyl)akrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 77, ale s použitím 2-methyl-3-(methylaminomethyl)benzo[b]thiofenu (1,2 g, 6,1 mmolů) namísto 1,2-dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu, sloučenina z názvu (1,22 g, 59%) byla připravena ve formě světle žluté pevné látky:
MS (ES) m/e 338,2 (M + H)+.

Příklad 83

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(3,4-dimethylthieno[2,3-b]thiofen-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 3,4-dimethyl-2-(methylaminomethyl)thieno[2,3-b]thiofenu (0,026 g, 0,126 mmolů) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu, sloučenina z názvu (0,013 g, 72%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:
MS (ES) m/e 358 (M + H)+.

Příklad 84

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methylnaftalen-2-ylmethyl)akrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 1-methyl-2-(methylaminomethyl)naftalenu (0,100 g, 0,54 mmolů) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu, sloučenina z názvu (0,088 g, 49%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 332 ($M + H$)⁺.

Příklad 85

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-ylmethyl)akrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 1-methyl-3-(methylaminomethyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridinu (0,2 g, 1,14 mmolů) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu, sloučenina z názvu (0,19 g, 52%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 322 ($M + H$)⁺.

Příklad 86

Příprava (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(2,3-dihydro-1*H*-3a-azacyklopenta[*a*]inden-8-yl)-N-methylakrylamidu

Postupujíce způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 2,3-dihydro-8-(methylaminomethyl)-1*H*-3a-azacyklopenta[*a*]indenu (0,100 g, 0,5 mmolů) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1*H*-indolu, sloučenina z názvu (0,063 g, 36%) byla připravena ve formě bílé pevné látky:

MS (ES) m/e 347 ($M + H$)⁺.

Příklad 87

Jednotková dávková kompozice pro parenterální použití

Přípravek, který obsahuje 20 mg sloučeniny z Příkladu 1 ve formě sterilního suchého prášku se připraví následujícím způsobem: 20 mg sloučeniny se rozpustí v 15 ml destilované vody. Roztok se filtruje za sterilních podmínek do 25 ml multidávkových ampulek a lyofilizuje se. Prášek se rekonstituuje přidáním 20 ml 5% dextrózy ve vodě (D5W) pro intravenózní nebo intramuskulární injekce. Dávka je potom určena objemem injekce. Následné ředění může být provedeno přidáním odměřeného objemu této dávkové jednotky do daného objemu další D5W pro injekci, nebo odměřená dávka může být přidána jiným způsobem pro podávání léčiva, jako například v láhvi nebo sáčku pro IV infúzi nebo jiným injekčně-infúzním systémem.

Příklad 88

Kompozice jednotkové dávky pro orální použití

Kapsle pro orální podávání se připraví smícháním a mletím 50 mg sloučeniny z Příkladu 1 s 75 mg laktózy a 5 mg stearanu hořečnatého. Výsledný prášek se prosívá a plní do tvrdých želatinových kapslí.

Příklad 89

Kompozice jednotkové dávky pro orální použití

Tablety pro orální podávání se připraví smícháním a granulací 20 mg sacharózy, 150 mg dihydrátu síranu vápenatého a 50 mg sloučeniny z Příkladu 1 s 10% želatinovým roztokem. Mokrý granule se třídí, suší, smíchají s 10 mg škrobu, 5 mg talku a 3 mg kyseliny stearové a lisují do tablet.

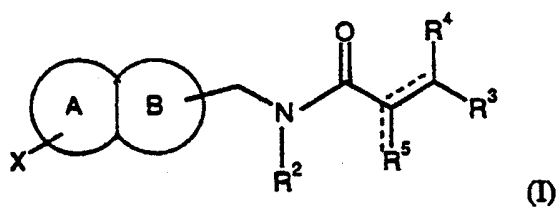
Výše uvedený popis plně popisuje způsob přípravy a použití látek podle předloženého vynálezu. Předložený vynález však není omezen na konkrétní provedení, která byla popsána výše, ale zahrnuje všechny jeho modifikace, které spadají do rozsahu následujících patentových nároků. Různé reference na časopisy, patenty a další publikace, které jsou citovány v předložené přihlášce, popisují stav techniky a jsou zde zahrnuty jako reference.

Zastupuje:

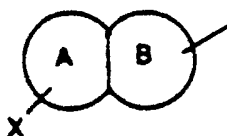
dr. P. Zelený

P A T E N T O V É N Á R O K Y

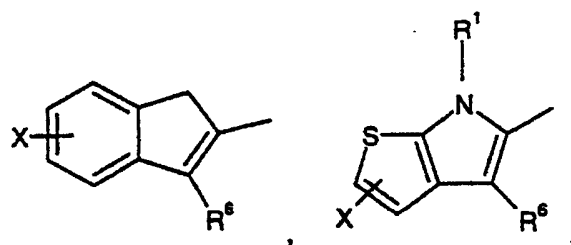
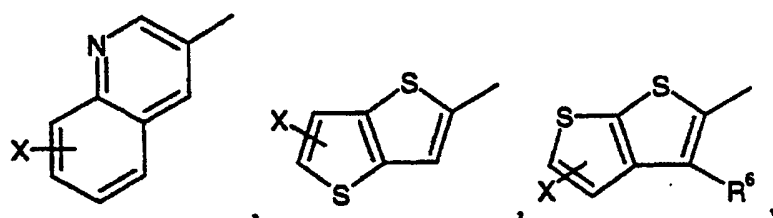
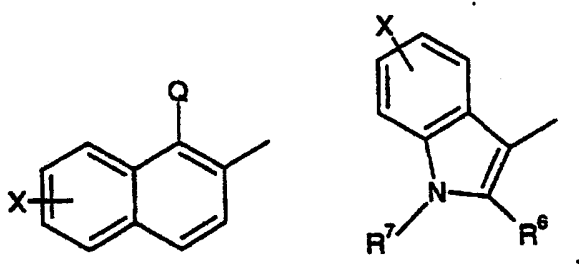
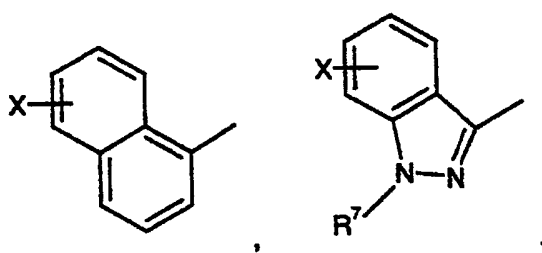
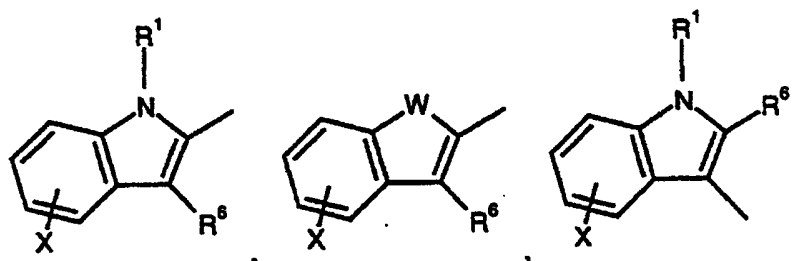
1. Sloučenina obecného vzorce (I):

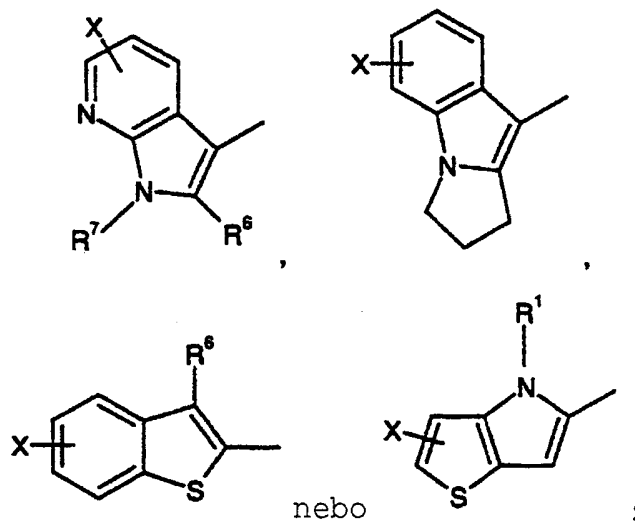


ve kterém:



představuje

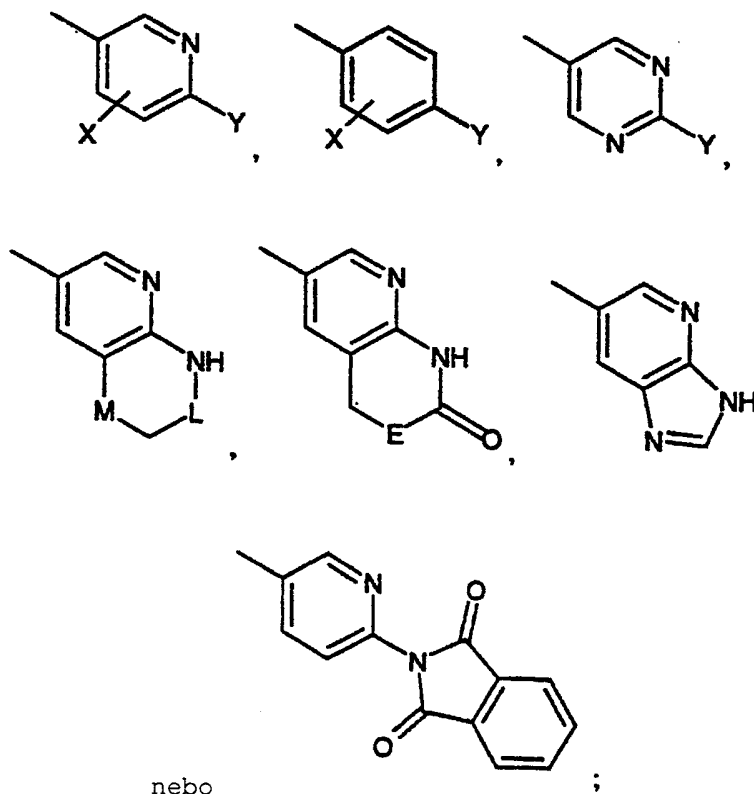




R^1 představuje H nebo C_{1-4} alkyl;

R^2 představuje H, C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl;

R^3 představuje



R^4 představuje H nebo C_{1-4} alkyl;



ukazuje, že jedna z označených dvou vazeb je dvojná a druhá z nich je jednoduchá;

R^5 představuje CH_2 , pokud vazba kterou je vázán je dvojná; nebo R^5 představuje H nebo C_{1-4} alkyl, pokud vazba kterou je vázán je jednoduchá;

R^6 představuje H nebo C_{1-4} alkyl;

R^7 představuje H, C_{1-6} alkyl nebo $-C_{0-6}$ alkyl-Ar;

Y představuje H, C₁₋₄alkyl, N(R')₂, NHC(O)R', NHCH₂C(O)R' nebo NHC(O)CH=CHR';

každý X nezávisle představuje H, C₁₋₄alkyl, CH₂OH, OR', SR', CN, N(R')₂, CH₂N(R')₂, NO₂, CF₃, CO₂R', CON(R')₂, COR', NR'C(O)R', F, Cl, Br, I nebo -S(O)_rCF₃;

W představuje S nebo O;

Q představuje H nebo C₁₋₄alkyl;

M představuje CH₂ nebo O;

L představuje CH₂ nebo C(O);

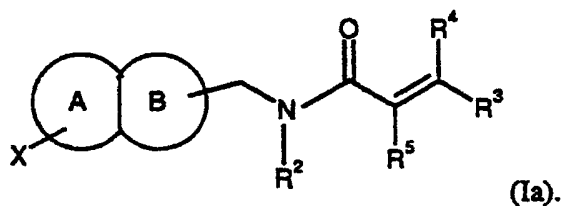
E představuje O nebo NR';

každý R' nezávisle představuje H, C₁₋₆alkyl nebo -C₀₋₆alkyl-Ar; a

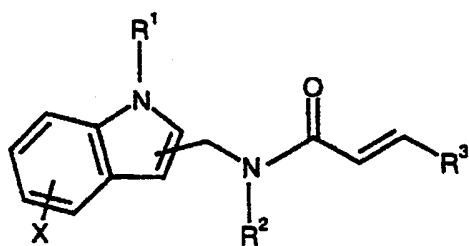
r je rovno 0, 1 nebo 2;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce (Ia):

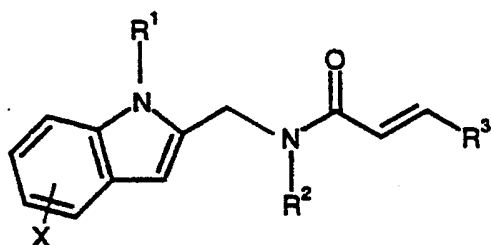


3. Sloučenina podle nároku 2 obecného vzorce (II):



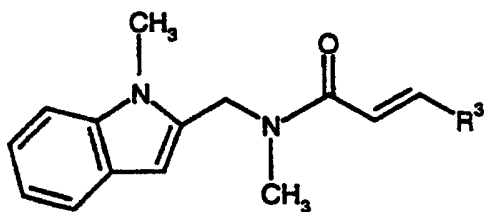
(II).

4. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce (IIa):



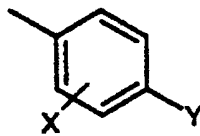
(IIa).

5. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce (IIb):

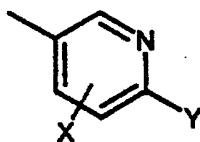


(IIb).

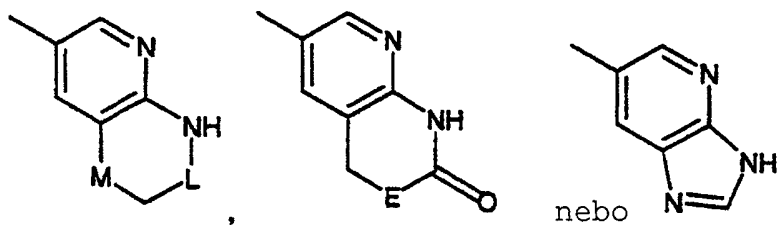
6. Sloučenina podle nároku 1 ve které R³ představuje:



7. Sloučenina podle nároku 1 ve které R^3 představuje:



8. Sloučenina podle nároku 1 ve které R^3 představuje:



9. Sloučenina podle nároku 1, kterou je:

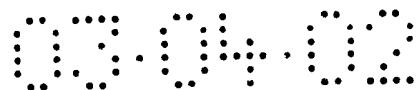
(E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;

(E)-3-(4-Aminofenyl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;

(E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(pyridin-3-yl)akrylamid;

- (E)-3-(2-Aminopyrimidin-5-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-(benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-2-butenamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indazol-3-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Amino-2-methylpyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Amino-5-methylpyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-N-propylakrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-(5-fluor-1-methyl)-1H-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(naftalen-1-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2,N-dimethyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(naftalen-2-ylmethyl)akrylamid;
- 2-(6-Aminopyridin-3-ylmethyl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-(benzofuran-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-3-(3,4-Dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-yl)-N-methyl-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-N-Methyl-3-[6-(methyলামিনো)pyridin-3-yl]-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;

- (E)-3-[6-(Dimethylamino)pyridin-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-N-Methyl-N-[(1-methyl-1H-indol-2-yl)methyl]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid;
- (E)-3-[6-(Acetylamino)pyridin-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Amino-5-methylpyridin-3-yl)-N-(benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-3-(6-Amino-5-methylpyridin-3-yl)-N-methyl-N-(naftalen-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Amino-4-methylpyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-cyklopropyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(chinolin-3-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(thieno[2,3-b]thiofen-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)akrylamid;
- (E)-3-[6-(Acetylamino)-5-methylpyridin-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-(1H-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(2-oxopropylamino)pyridin-3-yl]akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(thieno[3,2-b]thiofen-2-ylmethyl)akrylamid;



- (E)-3-[6-Amino-5-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(3*H*-Imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-[6-Aminopyridin-3-yl]-N-(1-ethyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-3-[6-Aminopyridin-3-yl]-N-(1,3-dimethyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-3-(6-((E)-But-2-enoylamino)pyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid;
- (E)-3-[6-Amino-5-[(2-hydroxyethylamino)karbonyl]pyridin-3-yl]-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(3-methyl-1*H*-inden-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-[6-Aminopyridin-3-yl]-N-(1*H*-inden-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(6-methyl-6*H*-inden-5-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-*d*]-1,3-oxazin-6-yl)akrylamid;
- (E)-3-[6-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)pyridin-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-[6-[(2-Karboxybenzoyl)amino]pyridin-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-[6-(3-Ethylureido)pyridin-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)akrylamid;

- (E)-N-(1,3-Dimethyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-N-methyl-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(3-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-(4-methoxy-1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-3-[6-(Acetylamino)pyridin-3-yl]-N-methyl-N-(3-methyl-1*H*-inden-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-[6-(Acetylamino)pyridin-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-(3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)akrylamid;
- (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(propionylamino)pyridin-3-yl]akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-(1,4-dimethyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(3-methylureido)pyridin-3-yl]akrylamid;
- (E)-N-Methyl-N-(3-methyl-1*H*-inden-2-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(4-methyl-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrol-5-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-(3,4-dimethylthieno[2,3-*b*]thiofen-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(fenylamino)pyridin-3-yl]akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-(6-methoxy-1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;

- (E)-3-(2-Aminopyrimidin-5-yl)-N-(benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-3-(2-Aminopyrimidin-5-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methylnaftalen-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-(1,2-dimethyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-(benzo[b]thiofen-3-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid;
- (E)-3-[2-Aminopyrimidin-5-yl]-N-methyl-N-(3-methyl-1H-inden-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(pyridin-2-ylamino)pyridin-3-yl]akrylamid;
- (E)-3-[2-(Acetylamino)pyrimidin-5-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(2-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(2-Aminopyrimidin-5-yl)-N-(1,2-dimethyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-N-(1,2-Dimethyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-methyl-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid;
- (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-yl)akrylamid;
- (E)-N-Methyl-N-(3-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl)akrylamid;

- (E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-(1,7-dimethyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
(E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-(1,5-dimethyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
(E)-N-Methyl-N-(2-methyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid;
(E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-(1,6-dimethyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
(E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-(2,3-dihydro-1*H*-3a-azacyklopenta[a]inden-8-yl)-N-methylakrylamid;
(E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-methyl-(2-methylbenzo[b]thiofen-3-ylmethyl)akrylamid;
(E)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-N-(1-benzyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
(E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-7-yl)akrylamid;
nebo
(E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-2-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)propionamid;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

10. Farmaceutická kompozice, **vyznačující se tím**, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

11. Způsob inhibice Fab I, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání subjektu, který má její potřebu, sloučeniny podle nároku 1.

12. Způsob inhibice Fab K, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání subjektu, který má jeho potřebu:

(E)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamidu; nebo
(E)-N-methyl-N-(2-methyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamidu;

nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole.

13. Způsob léčení bakteriálních infekcí, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání subjektu, který má její potřebu, sloučenina podle nároku 1.

14. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 9 pro použití jako léčivo.

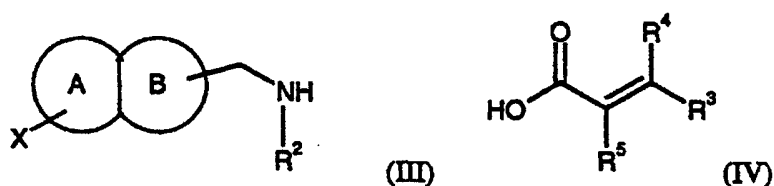
15. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároku 1 pro výrobu léčiva pro léčení bakteriálních infekcí.

16. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároku 1 pro výrobu léčiva pro léčení onemocnění, ve kterých je indikována inhibice Fab I.

17. Použití (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamidu nebo (E)-N-methyl-N-(2-methyl-1*H*-indol-3-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamidu pro výrobu léčiva pro léčení onemocnění, ve kterých je indikována inhibice Fab K.

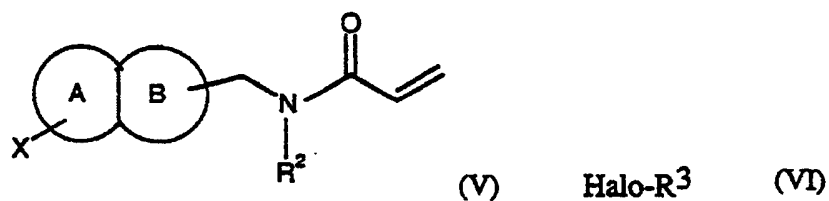
18. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (I) podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje:

(i) reakci sloučeniny obecného vzorce (III) se sloučeninou obecného vzorce (IV):



ve kterých R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a X jsou definovány stejně jako ve vzorci (I) v nároku 1, s chráněnou jakoukoli reaktivní skupinou, v přítomnosti EDC a HOBT;

(ii) reakci sloučeniny obecného vzorce (V) se sloučeninou obecného vzorce (VI):



ve kterých R^2 , R^3 a X jsou definovány stejně jako ve vzorci (I) v nároku 1 a Halo představuje Br, Cl, F nebo I, s

chráněnou jakoukoli reaktivní skupinou, v přítomnosti paladnaté soli, fosfinového ligandu a báze;

a následné odstranění všech ochranných skupin a případné vytvoření farmaceuticky přijatelné soli.

19. Způsob přípravy krotonoyl-ACP, **vyznačující se tím**, že zahrnuje reakci krotonoyl CoA a apo-acylového nosičového proteinu, v přítomnosti ACP syntázy *S. pneumoniae*.

20. Způsob hledání inhibitoru Fab I nebo Fab K, **vyznačující se tím**, že zahrnuje následující kroky:

- (i) vytvoření reakční směsi obsahující Fab I nebo Fab K, krotonoyl-ACP a NADPH nebo NADH;
- (ii) uvedení testované sloučeniny do kontaktu s uvedenou reakční směsí;
- (iii) detekci inhibice Fab I nebo Fab K.

Zastupuje:

dr. P. Zelený