

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-1167**
(22) Přihlášeno: **06.10.2000**
(30) Právo přednosti: **08.10.1999 US 60/158,704**
(40) Zveřejněno: **12.06.2002**
(Věstník č. 6/2002)
(47) Uděleno: **30.07.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **08.09.2010**
(Věstník č. 36/2010)
(86) PCT číslo: **PCT/US2000/027844**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/027103**

(11) Číslo dokumentu:

302 015

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/14	(2006.01)
C07D 215/38	(2006.01)
C07D 221/02	(2006.01)
C07D 231/54	(2006.01)
C07D 307/78	(2006.01)
C07D 333/52	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)
C07D 498/04	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01)
A61K 31/436	(2006.01)
A61K 31/439	(2006.01)
A61K 31/47	(2006.01)
A61K 31/495	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)
A61K 31/5365	(2006.01)
A61P 31/04	(2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 0407200 A; DE 19624659 A.

článek J. Med. Chem., vol. 29, rok 1986, strany 112-125, název Synthesis and structure-activity relationship of naftifine-related allylamine antimycotics; článek Chem. Listy 91, rok 1997, strany 216 – 226, název Přechodné kovy v organické syntéze-základní principy; CA 1986:68547, autor Stuert a kol., Note disclosed compound 2-propenamide.

(73) Majitel patentu:

AFFINIUM PHARMACEUTICALS, INC., Toronto, CA

(72) Původce:

Miller William 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:

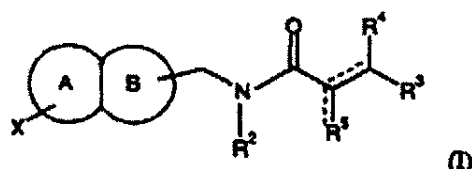
Ing. Pavel Zelený, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

Inhibitory Fab I

(57) Anotace:

Jsou popsány farmaceuticky aktivní amidy obecného vzorce I, ve kterém mají symboly A, B, X, R², R³, R⁴ a R⁵ význam uvedený v textu a jejich farmaceuticky přijatelné soli. Tyto sloučeniny inhibují Fab I a používají se pro léčení bakteriálních infekcí. Dále je popsána farmaceutická kompozice obsahující zmíněné sloučeniny a způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I.



CZ 302015 B6

Inhibitory Fab I

Oblast techniky

5

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

10 Dosavadní stav techniky

Zatímco obecně jsou dráhy biosyntézy nasycených mastných kyselin podobné ve všech organismech, systémy syntetázy mastných kyselin (fatty acid synthase-FAS) se značně liší ve své strukturní organizaci. Obratlovci a kvasinky mají FAS, ve kterých 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.

20 Fab I (dřívější označení EnvM) funguje jako enoyl-ACP reduktáza (Bergler, a kol., (1994), J. Biol. Chem. 269, 5 493–5 496) v konečném kroku čtyř reakcí zahrnutých v každém cyklu bakteriální biosyntézy mastných kyselin. V této dráze je první krok katalyzován β -ketoacyl-ACP syntézou, která kondenzuje malonyl-ACP s acetyl-CoA (FabH, syntetáza III). V následujícím kroku je malonyl-ACP kondenzován s rostoucím řetězcem acyl-ACP (FabB a FabF, syntetázy 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 cyklus, nakonec vedou na palmitoyl-ACP (16C), kde se cyklus zastaví hlavně díky zpětné inhibici Fab I pomocí palmitoyl-ACP (Heath, a kol., (1996), J. Biol. Chem. 271, 1 833–1 836). 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.

35 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., (1994) J. Biol. Chem. 269, 5 493–5 496). Také plazmidy obsahující gen Fab I z diazaborin rezistentního *S. typhimurium* propůjčují diazaborinovou rezistenci *E. coli* (Turnowsky, a kol., (1989) J. Bacteriol., 171, 6 555–6 565). Dále inhibice Fab I 40 buď diazaborinem, nebo zvýšením teploty v Fab I teplotně senzitivních mutantech je letální. Tyto výsledky ukazují, že Fab I je podstatný pro přežití organismu (Bergier a kol., (1994) J. Biol. Chem. 269, 5 493–5 496).

45 Nedávné studie prokázaly, že Fab I je také cílem širokospektrého antibakteriálního činidla triclosan (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, 12 514–12 525) ukázali, že neexistuje žádný důkaz 50 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 přináší důležitou informaci o Fab I jako o terapeutickém cíli.

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

- 5 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
- 10 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.

15

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.

20

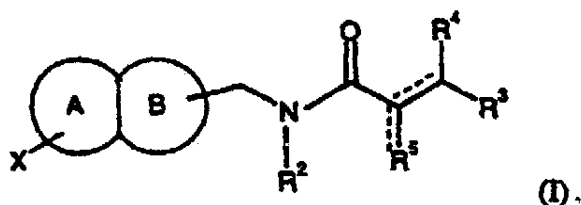
Předložený vynález se také týká farmaceutických kompozic obsahujících sloučeninu obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelný nosič. Jedním z předmětů jsou také sloučeniny podle předloženého vynálezu použitelné jako antibakteriální činidla.

25

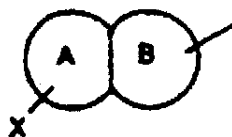
Předložený vynález se také týká přípravy a purifikace krotonoyl-ACP a použití tohoto purifikovaného enzymu při testech inhibice enzymu Fab I.

Detailní popis

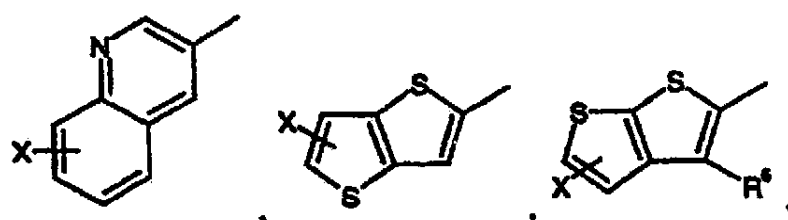
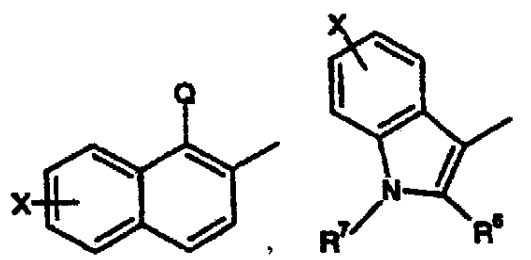
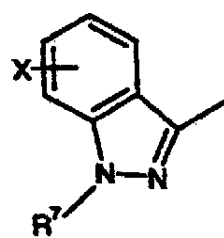
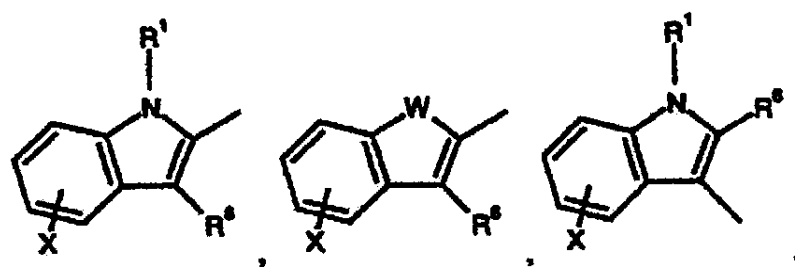
- 30 Předložený vynález se týká sloučenin obecného vzorce I:

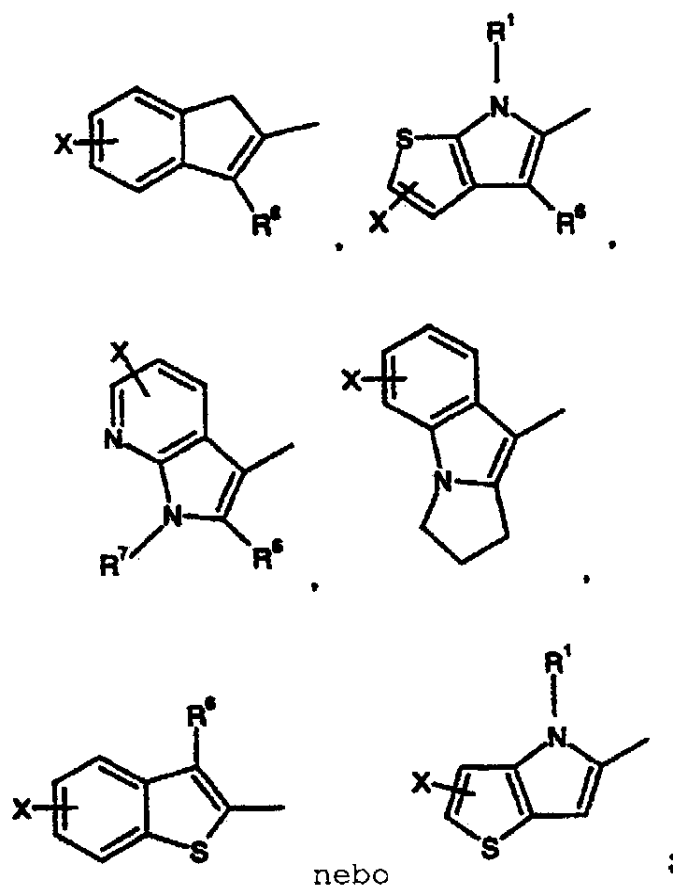


ve kterém



představuje



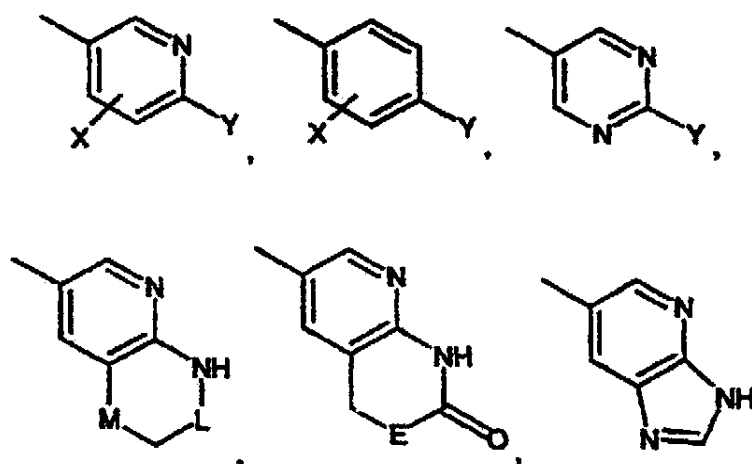


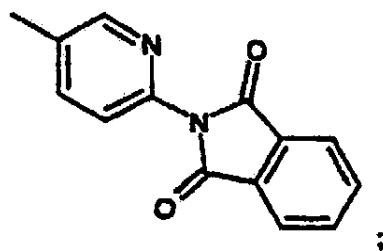
R^1 představuje H nebo C_{1-4} alkyl;

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

5

R^3 představuje





nebo

R^4 představuje H nebo C_{1-4} alkyl;

5



znázorňuje, 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

10 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;

15

Y představuje H, C_{1-4} alkyl, $N(R')_2$, $NHC(O)R'$, $NHCH_2C(O)R'$ nebo $NHC(O)CH=CHR'$;

Každé X nezávisle představuje H, C_{1-4} alkyl, CH_2OH , 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 $-S(O)_rCF_3$;

20

W představuje S nebo O;

Q představuje H nebo C_{1-4} alkyl;

25 M představuje CH_2 nebo O;

L představuje CH_2 nebo $C(O)$;

E představuje O nebo NR' ;

30

každé R' nezávisle představuje H, C_{1-6} alkyl nebo $-C_{0-6}$ alkyl-Ar; a

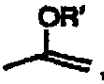
r je rovno 0, 1 nebo 2;

35 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 neracemické sloučeniny.

40

V případech, ve kterých sloučeniny obsahují nenasycenou dvojnou vazbu uhlík-uhlík, spadají do rozsahu tohoto vynálezu jak cis (Z), tak trans (E) izomery. V případech, kdy sloučeniny mohou existovat v tautomerních formách, jako jsou keto-enol

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

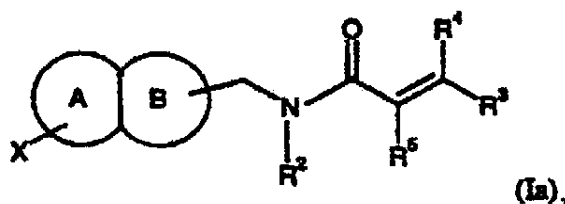
5

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.

- 10 Předložený vynález se také týká proléčiv sloučenin podle předloženého vynálezu. Za proléčiva jsou považovány libovolné kovalentně vázané nosiče, které uvolňují aktivní látku obecného vzorce I *in vivo*.

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

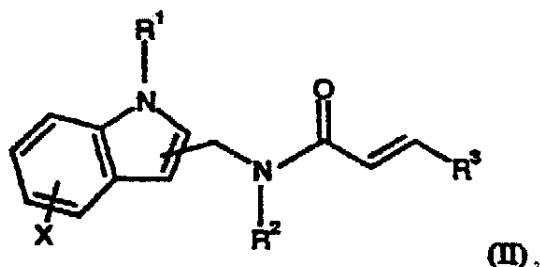
Ve vztahu k obecnému vzorci I předložený vynález výhodně zahrnuje sloučeniny obecného vzorce Ia:



20

ve kterém R², R³, R⁴, R⁵ a X mají stejný význam jako u sloučenin obecného vzorce I.

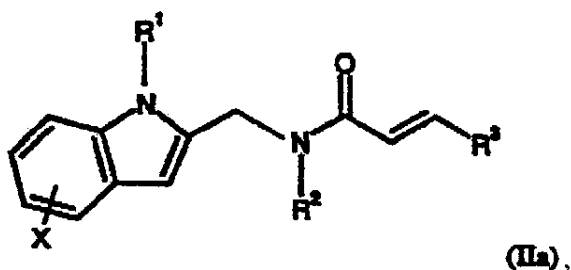
Ve vztahu k obecnému vzorci I, předložený vynález výhodně zahrnuje sloučeniny obecného vzorce II:



25

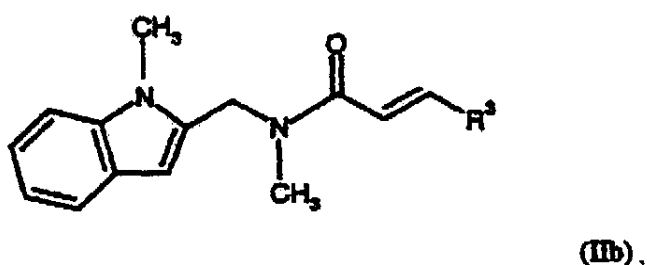
ve kterém R¹, R², R³ a X mají stejný význam jako u sloučenin obecného vzorce I.

Ve vztahu k obecnému vzorci II, předložený vynález výhodně zahrnuje sloučeniny obecného vzorce IIa:



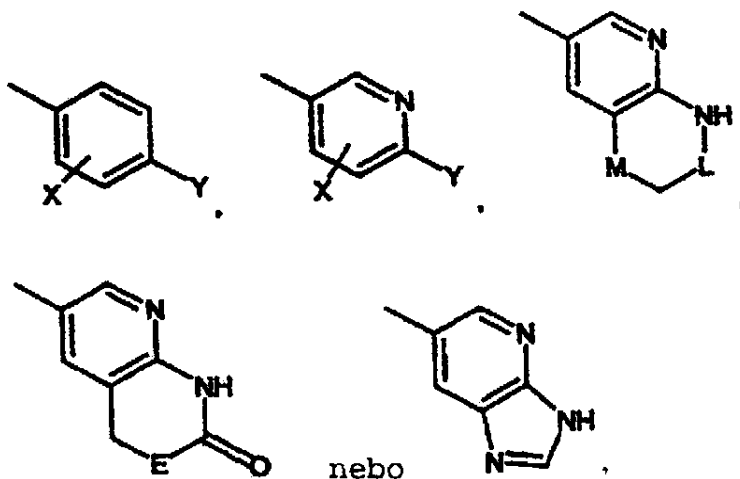
ve kterém R^1 , R^2 , R^3 a X mají stejný význam jako u sloučenin obecného vzorce I.

Ve vztahu k obecnému vzorci II, předložený vynález výhodně zahrnuje zejména sloučeniny obecného vzorce IIb:



ve kterých R^3 má stejný význam jako u sloučenin obecného vzorce I.

Ve vztahu k obecnému vzorci I R^3 výhodně 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 příkladu 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-1H-indol-3-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid a (E)-N-methyl-N-(2-methyl-1H-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.

5 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).

10 C_{1-4} alkyl, 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 *tert*-butyl. C_{1-6} alkyl dále zahrnuje pentyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl a hexyl a jejich jednoduché alifatické izomery. C_{0-4} alkyl a C_{0-6} alkyl dále zahrnují možnost, že žádná alkylová skupina nemusí být přítomna (to znamená, že se jedná o kovalentní vazbu).

15 Libovolný C_{1-4} alkyl nebo C_{1-6} alkyl může být popřípadě substituován skupinou R^X , která může být na libovolném atomu uhlíku, za podmínky, že tato substituce vede ke vzniku stabilní struktury 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.

20 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 methylenedioxykupinou.

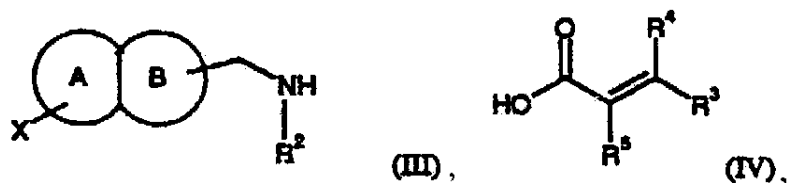
30 Het, nebo heterocyklus, označuje popřípadě substituovaný pěti nebo šestičlenný monocyklický kruh, nebo devíti- nebo desetičlenný bicyklický kruh, obsahující jeden až tři heteroatomy, zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, které jsou stabilní a dostupné obvyklými způsoby chemické syntézy. Ilustrativními heterocykly jsou benzofuryl, benzimidazolyl, benzopyranyl, benzothienyl, furyl, imidazolyl, indolyl, morfolinyl, piperidyl, piperazinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyridinyl, pyridyl, thiazolyl, thienyl, chinolinyl, isochinolinyl a tetra- a perhydrochinolinyl a isochinolinyl. 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.

40 Určité chemické skupiny jsou označovány zkratkami. *t*-Bu představuje terciární butyl, Boc představuje *tert*-butyloxykarbonyl, Fmoc představuje fluorenylmetoxykarbonyl, Ph představuje fenyl, Cbz představuje benzyloxykarbonyl, Bn představuje benzyl, Me představuje methyl, Et představuje ethyl, Ac představuje acyl, Alk představuje C_{1-4} alkyl, Nph představuje 1-nebo 2-naftyl a cHex představuje cyklohexyl. Tet představuje 5-tetrazolyl.

45 Určité reagenty jsou označovány zkratkami. DCC představuje dicyklohexylkarbodiimid, DMAP představuje dimethylaminopyridin, EDC představuje hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu, HOBt představuje 1-hydroxybenzotriazol, THF představuje tetrahydrofuran, DIEA představuje diisopropylethylamin, DEAD představuje diethylazodikarboxylát, PPh_3 představuje trifenylofosfin, DIAD představuje diisopropylazodikarboxylát, DME představuje dimethoxyethan, DMF představuje dimethylformamid, NBS představuje *N*-bromosukcinimid, Pd/C představuje katalyzátor palladium na uhlí, PPA představuje polyfosforečnou kyselinu, 50 DPPA představuje difenylofosforylazid, BOP představuje benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfát, HF představuje kyselinu fluorovodíkovou, TEA představuje triethylamin, TFA představuje kyselinu trifluoroctovou, PCC představuje pyridiniumchlorochromát.

Sloučeniny obecného vzorce I podle předloženého vynálezu se obecně připraví následujícím způsobem:

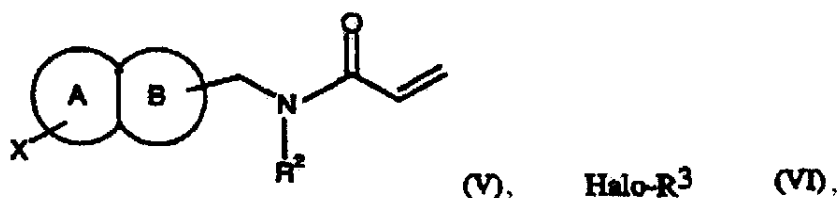
(i) reakcí sloučeniny obecného vzorce III se sloučeninou obecného vzorce IV:



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;

nebo

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

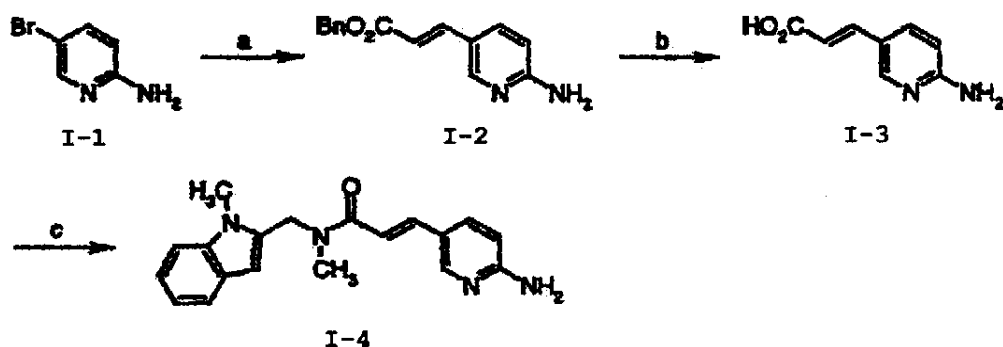


ve kterém R^2 , R^3 a X mají významy uvedené v obecném vzorci I a Halo znamená Br, Cl, F nebo I, kde všechny reaktivní funkční skupiny jsou chráněny, v přítomnosti palladnaté soli, fosfino-vého ligandu a báze;

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

Konkrétně se sloučeniny obecného vzorce I připraví způsoby, které jsou uvedeny na následujících Schématech.

Schéma I



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

(b) 1,0N NaOH, MeOH;

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

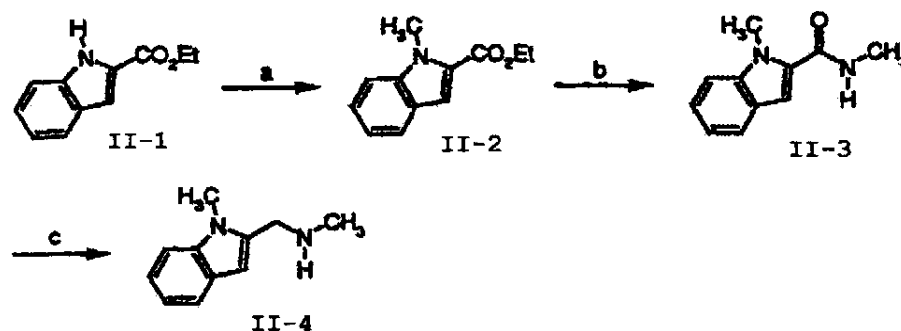
Vhodný halogenaromatický derivát, například 2-amino-5-brompyridin I-1, reaguje s vhodným α,β -nenasyceným esterem, například benzylakrylátem, v reakci Heckova typu (viz Heck, Org. Reactions 1982, 27, 345) pro získání I-2. Reakce se katalyzuje látkami obsahujícími palladium (0) a obecně se provádí v inertním rozpouštědle jako je CH_3CN , propionitril nebo toluen, v přítomnosti vhodného vychytávače kyselin, jako je triethylamin (Et_3N) nebo diisopropylethylamin ($(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$). Typické zdroje palladia (0) zahrnují octan palladnatý ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) a chlorid palladnatý (PdCl_2) a někdy se přidávají fosfinové ligandy, například trifenylfosfin (PPh_3) nebo tri-ortho-tolylfosfin ($\text{P}(\text{tol})_3$). Ethylester I-2 se hydrolyzuje vodnou bází, například LiOH ve vodném THF nebo NaOH ve vodném methanolu nebo ethanolu, a meziproductová karboxylátová sůl se okyslí 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 SOCl_2 a aktivovaná forma se následně nechá reagovat s vhodným aminem, například 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indolem, ve vhodném rozpouštědle jako je DMF, CH_2Cl_2 nebo CH_3CN , pro získání I-4. V závislosti na tom, zda je požadována neutralizace kyseliny, může být použita dodatečná báze jako je triethylamin (Et_3N), diisopropylethylamin ($(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$) 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.

Amidová spojovací činidla, jak jsou zde používána, označují reagenty, které mohou být použity pro vytváření peptidových vazeb. Typické spojovací (kopulační) způsoby používají karbodiimidy, aktivované anhydridy a estery a halogenidy kyselin. Reagenty, jako jsou EDC, DCC, DPPA, PPA, BOP, HOBt, N-hydroxysukcinimid a oxalylechlorid, jsou typické.

Typicky se amin spojuje prostřednictvím své volné aminové skupiny s vhodným substrátem tvořeným karboxylovou kyselinou, a to s použitím vhodného karbodiimidového spojovacího 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 aktivovaných esterů, anhydridů nebo halogenidů kyselin, volných karboxylů vhodně chráněných kyselinových substrátů, a následná reakce s volným aminem, popřípadě v přítomnosti báze. Například benzoová kyselina reaguje v bezvodném rozpouštědle, jako je methylenchlorid nebo tetrahydrofuran (THF), v přítomnosti báze, jako je N-methylmorpholin, DMAP nebo trialkylamin, s isobutylchlorformiátem za účelem vytvoření „aktivovaného anhydridu“, který následně reaguje s volným aminem.

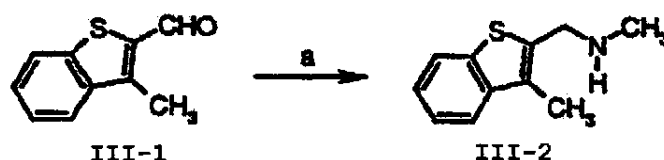
Schéma II



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

Kopulační partneři aminu, kteří se používají podle předloženého vynálezu, byli připraveni obvyklými způsoby známými odborníkům v oboru. Například amin II-4 se připraví přímým způsobem naznačeným na Schématu II. Komerčně dostupný ethyl-indol-2-karboxylát II-1 se deprotonuje vhodnou bází, obecně hydridem sodným (NaH) a meziproductová sůl se nechá reagovat s vhodným alkylačním činidlem, například methyljodidem, čímž se získá sloučenina II-2. Polární rozpouštědla, jako je DMF, THF nebo jejich směsi, jsou obecně výhodná pro tuto reakci. Sloučenina II-2 může být výhodně přeměněna na sloučeninu 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 zmýdlen za standardních podmínek, typicky pomocí hydroxidu 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 na Schématu I. Redukce amidu II-3 na amin II-4 se typicky dosahuje lithiualuminiumhydridem (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“ (vydalo nakladatelství Wiley-Interscience).

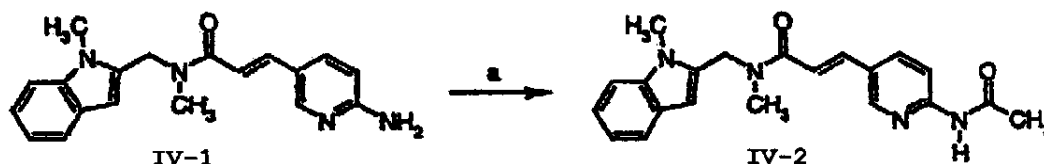
Schéma III



(a) CH₃NH₂, NaCNBH₃, MeOH.

Aminové sloučeniny sloužící jako partneři při kopulačních reakcích, které se používají podle předloženého vynálezu, mohou být připraveny také redukcí aminací vhodného aldehydu (Schéma III). Tento způsob, který je dobře znám odborníkům v oboru, zahrnuje počáteční přeměnu aldehydu na meziproductový 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 meziproductového iminu (neznázorněn), který se redukuje *in situ* na amin III-2 reakcí s vhodným redukčním činidlem, obvykle kyanborohydridem sodným nebo (tri-acetoxy)borohydridem sodným. Často se reakce provádí v přítomnosti kyseliny, jako je kyselina octová, v polárním rozpouštědle, jako je methanol nebo DMF.

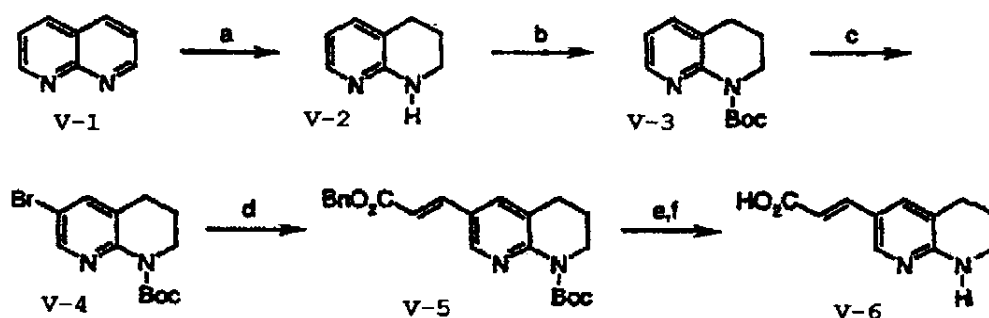
Schéma IV



(a) Ac₂O, NaHCO₃, THF.

Aminová sloučenina IV-1 (připravený způsobem popsaným na Schématu I) reaguje s řadou acylačních činidel pro vytvoření amidů, sulfonamidů, močovin a karbamátů. Například IV-1 reaguje s acetanhydridem (Ac₂O) v neutrálním rozpouštědle, typicky THF, v přítomnosti vhodné báze, jako je hydrogenuhličitan sodný (NaHCO₃), 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



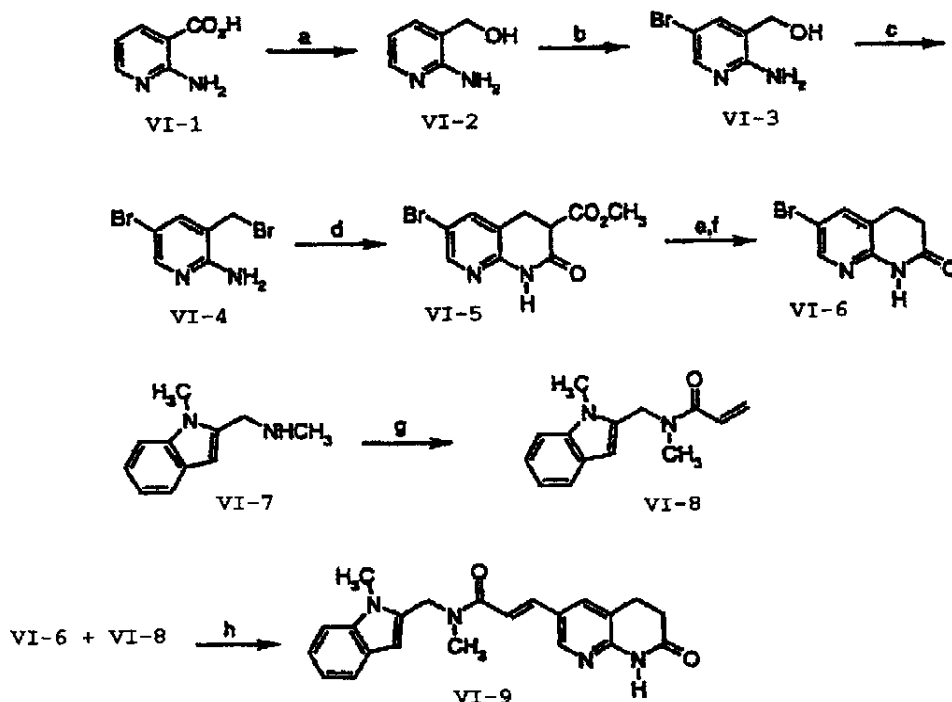
(a) H_2 , Pd/C, EtOH; (b) $(Boc)_2O$, LiHMDS, THF; (c) NBS, AcOH, CH_2Cl_2 ; (d) benzylakrylát, $Pd(OAc)_2$, $P(o-tol)_3$, $(i-Pr)_2NEt$, propionitril; (e) 4N HCl/dioxan; (f) LiOH, H_2O , MeOH.

5

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 palladia 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-*tert*-butyldikarbonátem v přítomnosti vhodné báze, výhodně hexamethyldisilazidu lithného (LiHMDS). Chránicí 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 publikace Greene „Protective Groups in Organic Synthesis“ (vydaná nakladatelstvím Wiley-Interscience). Sloučenina V-3 se selektivně bromuje v poloze 6 reakcí s vhodným bromáčním činidlem, jako je brom (Br_2) nebo N-bromosukcinimid (NBS). Typická rozpouštědla pro bromáční 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 na Schématu I, pro získání V-5. Odstranění chránicí skupiny Boc se dosahuje za standardních podmínek, které jsou dobře známy odborníkům v oboru (viz odkaz na Greene uvedený výše) a benzylester se zmýdelňuje, jak je popsáno na Schématu I pro získání V-6.

20

Schéma VI



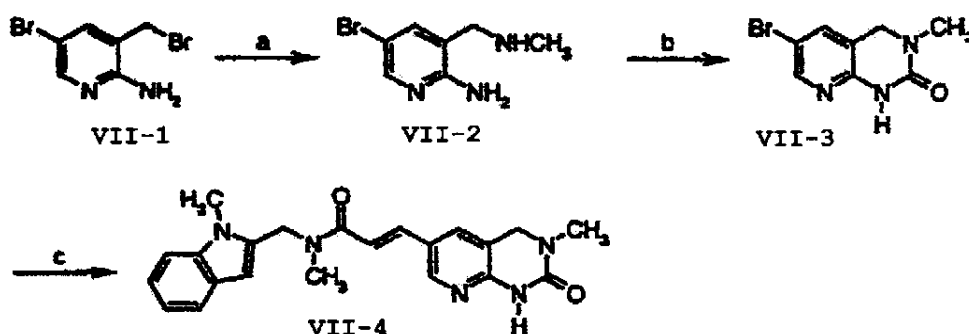
(a) LiAlH_4 , THF; (b) NBS, CH_2Cl_2 ; (c) 48% HBr; (d) $(\text{MeO}_2\text{C})_2\text{CH}_2$, NaOMe, MeOH; (e) NaOH, H_2O , MeOH; (f) HCl, H_2O , MeOH; (g) akryloylchlorid, Et_3N , CH_2Cl_2 ; (h) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$, propionitril.

5

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-bromosukcinimidu (NBS) v neutrálním rozpouštědle, 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. Zmýdelnění a neutralizace za standardních podmínek poskytuje 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 na Schématu I, pro získání VI-9. Alternativně VI-6 může být přeměněn na VI-9 obecným způsobem popsaným na 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, při reakci za účelem vytvoření amidové vazby. Typické podmínky pro vytváření amidů jsou popsány na Schématu I a jsou dobře známy odborníkům v oboru.

20

Schéma VII



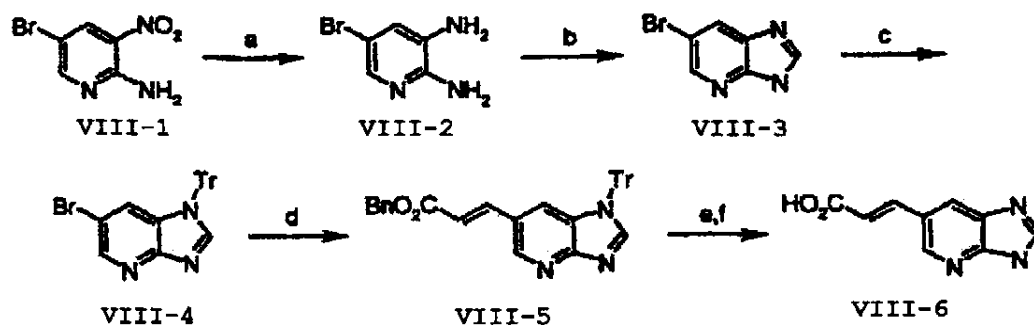
(a) CH_3NH_2 , H_2O , THF; (b) $(\text{MeO})_2\text{C}=\text{O}$, NaOMe, MeOH; (c) sloučenina VI-8, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$, propionitril.

25

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

30

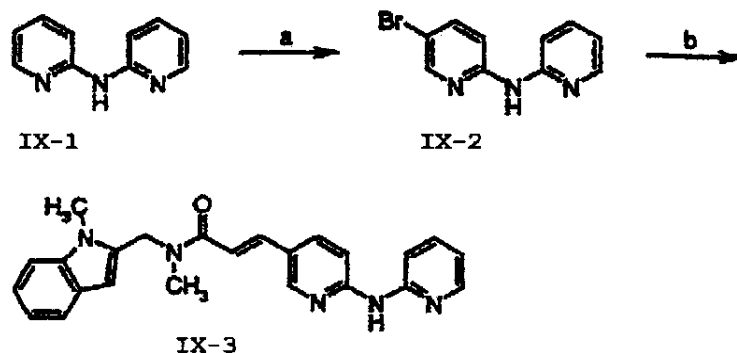
Schéma VIII



(a) $\text{SnCl}_2\text{--H}_2\text{O}$, EtOH; (b) 96% HCO_2H ; (c) TrCl , 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) 4N HCl /dioxan; (f) NaOH , H_2O , MeOH .

Nitroskupina 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-tritylem 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 u 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 popsáným na Schématu V.

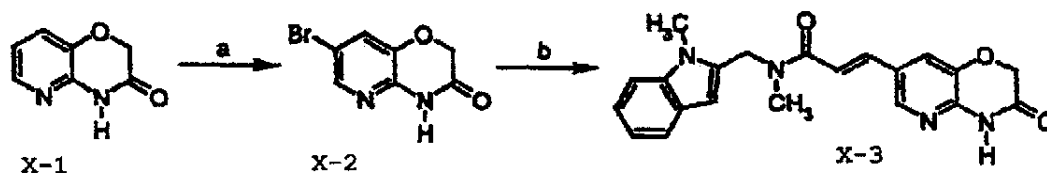
Schéma IX



(a) Br_2 , AcOH ; (b) N-methyl-N-(1-methyl-1H-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 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 monobromovaný derivát IX-2 reaguje s N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidem v reakci Heckova typu, jak je popsáno na Schématu I, pro získání IX-3.

Schéma X



(a) Br₂, AcOH; (b) N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid, Pd(OAc)₂, P(o-tol)₃, (i-Pr)₂NEt, propionitril.

5 Komerčně dostupný 2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on (X-1) se selektivně bromuje v poloze 5 reakcí s vhodným bromacním činidlem jako je brom (Br₂) nebo N-bromsukcinimid (NBS). Typická rozpouštědla pro bromací reakci zahrnují CH₂Cl₂, CCl₄, 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 na Schématu I pro získání X-3.

10 Adiční soli 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. Určité sloučeniny vytvářejí vnitřní soli nebo zwitteriony, které mohou být přijatelné.

15 Kationtové soli se připraví zpracováním výchozí sloučeniny přebytkem alkalického reagentu, jako je hydroxid, uhličitán nebo alkoxid, obsahujícího vhodný kation; nebo vhodným organickým aminem. Kationty jako je Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ a NH₄⁺, jsou specifické příklady kationtů přítomných ve farmaceuticky přijatelných solích.

20 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 formulovány jako roztoky nebo lyofilizované prášky 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, arabská guma, 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 kapalně nosiče 35 mohou být přidány pro zlepšení nebo stabilizaci kompozic nebo pro usnadnění přípravy kompozic. Pevné nosiče zahrnují škrob, laktózu, dihydrát síranu vápenatého, terra alba, stearan horečnatý nebo kyselinu stearovou, talek, pektin, arabskou gumu, agar nebo želatinu. Kapalně nosiče zahrnují sirup, podzemnicový olej, olivový olej, solný roztok a vodu. Nosiče také mohou obsahovat látky pro dosažení trvalého uvolňování, jako je glycerylmonostearát nebo glyceryldistearát, a to 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 kapalně nosič, přípravek je ve formě sirupu, 45 nápoje, emulze nebo vodné nebo bezvodé suspenze. Takové kapalně přípravky mohou být podávány přímo p.o. nebo plněny do měkkých želatinových kapsli.

Pro rektální podávání mohou být sloučeniny podle předloženého vynálezu také zkombinovány s excipienty jako je kakaové máslo, glycerin, želatina nebo polyethylenglykoly a odlévány do 50 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, parafiny, 55 škrob, tragan, celulóзовé deriváty, polyethylenglykoly, silikony, bentonity, kyselinu křemič-

5 tou, 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 typickými nosiči voda, směsi vody a rozpouštědel mísitelných s vodou, jako jsou nižší alkoholy nebo rostlinné oleje, a ve vodě rozpustné netoxické polymery, například deriváty celulózy, jako je methylcelulóza.

10 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 média, bakteriální tracheitida, akutní epiglottitida, thyroditida), 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 anti-
20 biotiky.

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 a asi 1000 mg, jednou nebo více krát denně, způsobem slučitelným se stavem pacienta. Výhodně je orální dávka v rozmezí od asi 50 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 také vhodný. Přesné množství látky a způsob jejího podávání se snadno určí způsoby známými odborníkům v oboru.
30

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

35 Klonování *S. aureus* FabI:

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

5' -CGCCTCGAGATGTTAAATCTTGAAAACAAAACATATGTC-3' a

40 5' -CGCGGATCCAATCAAGTCAGGTTGAAATATCCA-3' (*Xho*I a *Bam*RI místa jsou podtržena).

Výsledný fragment byl potom štěpen *Xho*I a *Bam*RI a ligován do *Xho*I- a *Bam*HI-štěpeného expresního vektoru pET-16b (Novagen), produkujícího pET-His₁₀-*fabI*. Genová sekvence *fabI* byla potvrzena automatizovaným sekvenováním, s použitím přístroje Applied Biosystems model 377. Netagovaná verze pET-*fabI* byla zkonstruována naštěpením 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 plazmid byl nazván pET-*fabI*. Linker byl vytvořen spojením následujících dvou oligonukleotidů:

5' - CATGGGCTTAAATCTTGAAAACAAAACA-3' a

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 plazmid *pET-fabI* transformován do buněk BL21 (DE3) (Novagen) za účelem vytvoření kmene BL21(DE3):*pET fabI*.

5 Přechištění *S. aureus* FabI

S. aureus FabI byl exprimován jako rozpustný protein do 10 % z veškerého buněčného proteinu, 400 g buněk bylo získáno z 15 l fermentační směsi v tryptonovém fosfátovém médiu. Buňky byly lýzovány a vzorek byl odstředěn. Výsledný supernatant byl filtrován a přechištěn 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.

15 Klonování *E. coli* FabI

PCR fragment odpovídající velikosti pro *E. coli* FabI byl PCR amplifikován z *E. coli* chromozomální DNA, subklonován do TOPO TA klonovacího vektoru a verifikován pomocí PCR + analýzy restrikční endonukleázou. Předpokládáný *E. coli* FabI PCR fragment byl subklonován do expresního vektoru pBluePet. FabI klon byl transformován do *E. coli* kmene BL21(DE3). Studie exprese v malém měřítku ukázaly overexpresi proteinu ve 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 patrné žádné chyby. N'-terminální aminokyselinová sekvenace potvrdila overexpresi proteinu v pásmu ve kterém se nachází *E. coli* FabI.

25 Přechištění *E. coli* FabI

E. coli FabI byl exprimován jako rozpustný protein do 15 % celkového buněčného proteinu, 120 g buněk bylo získáno z 3 l fermentační směsi v protřepávaných baňkách v modifikovaném médiu. Buňky byly lýzovány a vzorek byl centrifugován. Výsledný supernatant byl filtrován a přechištěn 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.

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

Testy byly prováděny v polovičních 96jamkových mikrotitračních destičkách. Sloučeniny byly hodnoceny v 50 µl testovací směsi obsahující 100 mM NaADA, pH 6,5 (ADA=N-[2-acet-amido]-2-iminodioxová kyselina), 4 % glycerolu, 0,25 mM krotonoyl CoA, 1 mM NADH a vhodné ředění *S. aureus* FabI. Inhibitory byly obvykle použity v koncentraci v rozmezí 0,01 až 10 µM. Spotřeba NADH byla monitorována po dobu 20 minut při teplotě 30 °C na základě sledování změny absorbance při 340 nm. Výchozí rychlosti byly odhadovány z exponenciálního proložení nelineárních progresních křivek reprezentovaných strmostí tečny v čase $t = 0$ minut. IC₅₀ byly odhadovány z proložení křivek výchozích rychlostí ve standardním 4parametrovém modelu a jsou typicky udávány jako střední hodnota ± standardní odchylka při opakovaných pokusech. Triclosan a komerční antibakteriální činidla a inhibitory FabI se běžně používají při všech testech jako pozitivní kontrola. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají IC₅₀ v rozmezí od asi 5,0 do asi 0,05 µM.

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

Testy byly prováděny v polovičních 96jamkových mikrotitračních destičkách. Sloučeniny byly hodnoceny ve 150 µl testovací směsi obsahující 100 mM NaADA, pH 6,5 (ADA=N-[2-acet-amido]-2-iminodioxová kyselina), 4 % glycerolu, 0,25 mM krotonoyl CoA, 50 µM NADPH

a vhodné ředění *S. aureus* FabI. Inhibitory byly obvykle použity v koncentraci v rozmezí 0,01 až 10 μM . Spotřeba NADPH byla monitorována po dobu 20 minut při teplotě 30 °C na základě sledování změny absorbance při 340 nm. Výchozí rychlosti byly odhadovány z exponenciálního proložení nelineárních progresních křivek reprezentovaných strmostí tečny v čase $t = 0$ minut.

5 IC_{50} byly odhadovány z proložení křivek výchozích rychlostí ve standardním 4parametrovém 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 při všech testech jako pozitivní kontrola.

10 Inhibiční testy enzymu *E. coli* FabI:

Testy byly prováděny v polovičních 96jamkových mikrotitračních destičkách. Sloučeniny byly hodnoceny ve 150 μl testovací směsi obsahující 100 mM NaADA, pH 6,5 (ADA=N-[2-acet-amido]-2-iminodioxetová kyselina), 4 % glycerolu, 0,25 mM krotonoyl CoA, 50 μM NADH

15 a vhodné ředění *E. coli* FabI. Inhibitory byly obvykle použity v koncentraci v rozmezí 0,01 až 10 μM . Spotřeba NADH byla monitorována po dobu 20 minut při teplotě 30 °C na základě sledování změny absorbance při 340 nm. Výchozí rychlosti byly odhadovány z exponenciálního proložení nelineárních progresních křivek reprezentovaných strmostí tečny v čase $t = 0$ minut. IC_{50} byly odhadovány z proložení křivek výchozích rychlostí ve standardním 4parametrovém modelu a jsou typicky udávány jako střední hodnota $\pm$ standardní odchylka při opakovaných pokusech.

20 Triclosan a komerční antibakteriální činidla a inhibitory FabI se běžně používají při všech testech jako pozitivní kontrola. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají IC_{50} v rozmezí od asi 100,0 do asi 0,05 μM .

25 Příprava a přečištění krotonoyl-ACP:

Reakce obsahovaly 5 mg/ml *E. coli* apo-ACP, 0,8 mM krotonoyl-CoA (Fluka), 10 mM MgCl_2 a 30 μM *S. pneumoniae* ACP syntetázy v 50 mM NaHEPES, pH 7,5. Směs byla jemně míchána magnetickým míchadlem při teplotě 23 °C po dobu 2 hodin a reakce byla ukončena přidáním

30 15 mM EDTA. Reakční směs byla filtrována přes 0,2mikronový filtr (Millipore) a aplikována na kolonu MonoQ (Pharmacia) ekvilibrovanou pomocí 20 mM Tris-Cl, pH 7,5. Kolona byla promývána pufrém, dokud nebyl odstraněn všechny nezachycený materiál (pozorováno UV detekcí) a krotonoyl-ACP byl vymýván lineárním gradientem 0 až 400 mM NaCl.

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

Testy byly prováděny v polovičních 96jamkových mikrotitračních destičkách. Sloučeniny byly hodnoceny ve 150 μl testovací směsi obsahující 100 mM NaADA, pH 6,5 (ADA=N-[2-acet-amido]-2-iminodioxetová kyselina), 4 % glycerolu, 0,25 mM krotonoyl CoA, 50 μM NADPH

40 a vhodné ředění *S. aureus* FabI (přibližně 20 nM). Inhibitory byly obvykle použity v koncentraci v rozmezí 0,01 až 10 μM . Spotřeba NADPH byla monitorována po dobu 20 minut při teplotě 30 °C na základě sledování změny absorbance při 340 nm. Výchozí rychlosti byly odhadovány z lineárního proložení progresních křivek. IC_{50} byly odhadovány z proložení křivek výchozích rychlostí ve standardním 4parametrovém modelu (Rovnice 1) a jsou typicky udávány jako střední hodnota $\pm$ standardní odchylka při opakovaných pokusech.

45 Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají IC_{50} v rozmezí od asi 100,0 do asi 0,04 μM . Zdánlivá K_i je vypočtena z Rovnice 2 za předpokladu, že inhibice je kompetitivní s krotonoyl-ACP.

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

50

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

Inhibiční test enzymu FabK

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

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

Použitím výše uvedeného testu byly sloučeniny testovány na inhibici FabK. 30 μ l inhibitoru bylo vloženo do jamky na destičce. 30 μ l 250 μ M zásobního roztoku NADH a 60 μ l 67,5 μ M zásobního roztoku krotonoyl ACP bylo potom přidáno do jamky. Destičky byly inkubovány při teplotě 30 °C po dobu 5 minut. Reakce byla inicializována přidáním 30 μ l 6,25 nM zásobního roztoku enzymu do jamky (také předem inkubovaného při teplotě 30 °C). Reakce byla poté monitorována při A340 nm po dobu 30 minut při teplotě 30 °C. Pozitivní kontroly byly reakce bez sloučeniny. Negativní kontroly byly reakce bez enzymu a bez sloučeniny. Konečné koncentrace v testovací směsi byly 25 μ M krotonoyl-ACP, 50 μ M NADH a 1,25 nm enzymu.

IC_{50} byly určeny pro sloučeniny prováděním testu pro 8 různých koncentrací sloučeniny (100 až 0,75 μ M) v dvojím provedení. IC_{50} byla vypočtena použitím software Grafit (v 4.09). Dva FabK inhibitory podle předloženého vynálezu mají IC_{50} přibližně 5 mikromol.

Test antimikrobiální aktivity:

Celobuněčná antimikrobiální aktivita byla určena mikroředěním 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“: Sloučenina byla testována v sériových dvojítech 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 menší než 256 μ g/ml za potenciálně použitelnou sloučeninu. Výhodně mají sloučeniny použité v antimikrobiálních testech předloženého vynálezu hodnotu MIC menší než 128 μ g/ml. Nejvýhodněji mají uvedené sloučeniny hodnotu MIC menší než 64 μ g/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 přečištění krotonoyl-ACP a použití tohoto přečištěného enzymu při testech inhibice enzymů Fab I a Fab K. Krotonoyl ACP byl syntetizován použitím syntetázy *S. pneumoniae* ACP pro katalýzu adice krotonoylové skupiny z krotonoyl-CoA na *E. coli* apo-acylový nosičový 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 při přípravě krotonoyl-ACP. Tato syntéza byla prováděna v přítomnosti chloridu horečnatého v NaHEPES, pH 7,5. Reakce byla ukončena za 2 hodiny při reakční teplotě přibližně 20 až 30 °C, výhodně při teplotě 23 °C.

Přečištěný krotonoyl-ACP připravený výše se potom použije v testech Fab I a Fab K pro stanovení 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 při 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 FabK v 100 mM N-[2-acetamido]-2-iminodioctové kyselině (ADA), pH 6,5. Tato reakce může být monitorována kromě jiných vlnových délek při 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 magnetická rezonanční spektra (^1H NMR) byla zaznamenávána buď při 300/nebo 360 MHz a chemické posuny jsou uváděny v částech na milion (δ) ve směru klesajícího pole vzhledem k vnitřnímu standardu, kterým byl tetramethylsilan (TMS).

Zkratky pro NMR data jsou následující: s=singlet, d=dublet, t=triplet, q=kvartet, m=multiplet, dd=dublet dubletů, dt=dublet tripletů, app=zdanlivý (apparent), br=široký (broad). J indikuje NMR interakční konstantu měřenou v Hertzích. CDCl_3 je deuteriochloroform, $\text{DMSO}-d_6$ 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. Mžíková chromatografie byla prováděna na silikagelu E. Merck Kieselgel 60 (230 až 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 okta-decylsilylem. YMC ODS-AQ[®] je ODS chromatografický nosič a jedná se o registrovanou ochrannou známku YMC Co. Ltd., Kyoto, Japonsko. PRP-1[®] je polymerní (styren-divinylbenzen) chromatografický nosič a jedná se o registrovanou ochrannou známku společnosti Hamilton Co., Reno, Nevada. Celit[®] je filtrační pomůcka založená na kyselinou promývané křemelině a jedná se o registrovanou ochrannou známku společnosti Manville Corp., Denver, Colorado.

Příprava I

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

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

NaH (60% disperze v minerálním oleji, 8,02 g, 200,49 mmol) 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 mmol) v průběhu 5 až 10 minut, mezi přídatky 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 mmol). Reakce byla exothermická a vnitřní teplota vzrostla na 40 až 45 °C. Po uplynutí 1 hodiny byla reakce zastavena přidáním 10% NH_4Cl

(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-1H-indol-2-karboxamid

Suspenze ethyl-1-methyl-1H-indol-2-karboxylátu (27,10 g, 133,34 mmol) ve 40% vodném CH₃NH₂ (300 ml) a MeOH (30 ml) byla míchána při teplotě okolí. Pevná látka měla tendenci postupně se přichytávat na stěny baňky a byla periodicky smývána pomocí MeOH. Baňka byla pevně zazátkována pro udržení materiálu uvnitř. Jak reakce postupovala, pevná látka se rozpustila, ale nakonec se produkt začal srážet. Reakční směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 5 dní, potom byla koncentrována pro odstranění přibližně 200 ml rozpouštědla. Zbytek byl zředěn H₂O (300 ml) a pevná látka byla izolována vakuovou filtrací a promývána H₂O. Sušení při teplotě 50 až 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

3litrová 3hrdlá baňka vybavená svrchním míchadlem byla naplněna N,1-dimethyl-1H-indol-2-karboxamidem (23,45 g, 124,58 mmol) a bezvodým THF (170 ml). Roztok byl míchán zatímco byl injekční stříkačkou přidán roztok LiAlH₄ v THF (1,0M, 250 ml, 250 mmol). Během přidávání prvních 50 ml roztoku LiAlH₄ 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 ledu a reakce byla zastavena postupným přikapáváním H₂O (9,5 ml), 15% NaOH (9,5 ml) a H₂O (28,5 ml). Směs byla míchána po dobu 15 minut, potom byla filtrována přes vrstvu Celitu® a filtrační vrstva byla důkladně promyta THF. Filtrát byl koncentrován a residuum bylo mžikově chromatografováno na silikagelu (10 % MeOH/CHCl₃ obsahující 0,5 % koncentrovaného NH₄OH). Sloučenina z názvu (20,17 g, 93 %) byla získána ve formě žlutého oleje:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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-aminopyrid-3-yl)akrylové kyseliny (Způsob A)

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

Roztok 2-amino-5-brompyridinu (2,25 g, 13,0 mmol), benzylakrylátu (3,2 g, 19,7 mmol), Pd(OAc)₂ (0,31 g, 1,4 mmol), tri-ortho-tolylfosfinu (0,73 g, 2,4 mmol) a diisopropylethylaminu (3,5 ml, 20,0 mmol) v propionitrilu (50 ml) byl zahříván na teplotu zpětného toku přes noc. Tmavá směs byla filtrována přes vrstvu Celitu® a filtrát byl koncentrován. Mžiková chromatografie na silikagelu (3 % MeOH/CH₂Cl₂) poskytla sloučeninu z názvu (1,3 g, 39 %). MS (ES) m/e 255 (M+H)+.

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

Roztok benzyl-(E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylátu (1,3 g, 5,1 mmol) a 1,0N NaOH (10 ml, 10 mmol) v MeOH byl zahříván na teplotu zpětného toku přes noc. Roztok byl koncentrován ve

vakuu a residuum bylo rozpuštěno v H₂O. pH bylo upraveno na hodnotu 6 zředěným HCl a pevný precipitát byl izolován vakuovou filtrací a sušen pro získání sloučeniny z názvu (0,6 g, 72 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 165 (M+H)+.

5

Příprava 3

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

10 a) (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl) akrylová kyselina

Kyselina akrylová (23 ml, 0,33 mol) byla opatrně přidána do roztoku 2-amino-5-brompyridinu (25,92 g, 0,15 mol) a Na₂CO₃ (55,64 g, 0,53 mol) v H₂O (600 ml). Potom byl přidán PdCl₂ (0,53 g, 0,003 mol) 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 vodné HCl. Byla přidána další H₂O (0,5 l) pro zlepšení míchání a směs byla míchána po dobu 1 hodiny. pH bylo znovu upraveno na hodnotu 6, potom byla pevná látka izolována vakuovou filtrací. Filtrační vrstva byla promyta 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 hnědé 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)+.

25

Příprava 4

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

30

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

Indazol-3-karboxylová kyselina (5,0 g, 30 mmol), K₂CO₃ (12,4 g, 90 mmol) a MeI (9,3 ml, 150 mmol) byly smíchány v bezvodém DMF (100 ml) a zahřívány na teplotu 50 °C. Po uplynutí 18 hodin byla směs ochlazena na teplotu okolí a koncentrována ve vakuu. Residuum bylo vzato do EtOAc, přefiltrováno 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-1H-indazol-3-karboxamid

Suspenze methyl-(1-methyl-1H-indazol)karboxylátu (3,88 g, 20,4 mmol) ve 40% vodném CH₃NH₂ (100 ml) a MeOH (5 ml) byla míchána při teplotě 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, 89 %), která byla dostatečně čistá pro použití v následujícím kroku:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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).

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

Do roztoku N,1-dimethyl-1H-indazol-3-karboxamidu (3,42 g, 18 mmol) v bezvodém THF (90 ml) byl pomalu při teplotě okolí přidán roztok LiAlH_4 v THF (1,0M, 36 ml, 36 mmol). Po uplynutí 2 hodin byla směs opatrně zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 4 hodin směs byla ochlazena na teplotu okolí a reakce byla zastavena přikapáváním 2,0M 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: MS (ES) m/e 176 (M+H)+.

Příprava 5

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

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

Do suspenze 2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-onu (2,0 g, 13,3 mmol) v bezvodém THF (40 ml) byl pomalu při teplotě 0 °C přidán roztok LiAlH_4 v THF (1,0M, 26,6 ml, 26,6 mmol). Po uplynutí 1 hodiny byla reakce zastavena přikapáváním 2,0M 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-(*tert*-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 mmol) a di-*tert*-butyl-dikarbonátu (2,78 g, 12,7 mmol) v bezvodém THF (50 ml) byl po kapkách při teplotě 0 °C přidán roztok LiHMDS v THF (1,0M, 12,7 ml, 12,7 mmol). Po uplynutí 30 minut byla reakce 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) poskytla sloučeninu z názvu (2,0 g, 80 %) ve formě čirého oleje:

MS (ES) m/e 237 (M+H)+.

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

Do roztoku 4-(*tert*-butoxykarbonyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazinu (2,0 g, 8,46 mmol) v MeOH (40 ml) byl po kapkách při teplotě 0 °C přidán Br_2 (0,53 ml, 10,2 mmol). Po uplynutí 1 hodiny byla směs koncentrována. Residuum bylo vzato do 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, 2H), 3,92 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

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

Roztok 4-(*tert*-butoxykarbonyl)-7-brom-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazinu (1,27 g, 4,03 mmol), benzylakrylátu (785 mg, 4,84 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (45 mg, 0,20 mmol), $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (122 mg, 0,4 mmol) a $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ (1,76 ml, 10,1 mmol) v propionitrilu (20 ml) byl zbaven plynů (3 x N_2 /vakuum) potom zahříván na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 18 hodin byla směs ochlazena na teplotu okolí a koncentrována. Mžiková chromatografie na silikagelu (25 % EtOAc/hexan) poskytla sloučeninu z názvu (1,17 g, 73 %) ve formě žlutého oleje: MS (ES) m/e 397 (M+H)+.

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

(E)-3-[4-(*tert*-butoxykarbonyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-yl]akrylová
 5 kyselina (1,17 g, 2,95 mmol) byla rozpuštěna v 4N HCl v dioxanu (15 ml). Po uplynutí 72 hodin
 byla směs koncentrována. Residuum bylo vzato do 1:1 směsi MeOH:H₂O (20 ml). Byl přidán
 1,0N LiOH (15 ml, 15 mmol) a směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí
 18 hodin byla směs ochlazená na teplotu okolí a koncentrována na přibližně 1/3 objemu. pH
 10 směsi bylo upraveno na hodnotu 6 použitím 10% HCl. Pevná látka byla izolována filtrací, promý-
 vána 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

15

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

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

20 1,8-Naftyridin (1,0 g, 7,68 mmol) byl hydrogenován (50 psi tj. 344,738 KPa) 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)+.

25 b) 1-(*tert*-butoxykarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftyridin

Do roztoku 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftyridinu (1,04 g, 7,68 mmol) a di-*tert*-butyldikarbonátu
 (2,01 g, 9,22 mmol) v bezvodém THF (40 ml) byl po kapkách při teplotě 0 °C přidán roztok
 LiHMDS v THF (1,0M, 9,22 ml, 9,22 mmol). Po uplynutí 30 minut byla reakce zastavena
 30 nasyceným NH₄Cl a směs byla extrahována pomocí EtOAc (3x). Zkombinované organické
 vrstvy byly sušeny (MgSO₄), filtrovány a koncentrovány. Mžíková chromatografie na silikagelu
 (40% EtOAc/hexan) poskytla sloučeninu z názvu (1,37 g, 76 % v průběhu 2 kroků) ve formě
 oranžového oleje, který tuhnul ve vakuu:

35 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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-(*tert*-butoxykarbonyl)-6-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftyridin

40 Do roztoku 1-(*tert*-butoxykarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftyridinu (1,37 g, 5,85 mmol)
 v CH₂Cl₂ (30 ml) byl přidán ledový HOAc (3,4 ml, 58,5 mmol) a NBS (1,09 g, 6,14 mmol). Po
 uplynutí 72 hodin směs byla promývána 2,0M NaOH, H₂O a solným roztokem. Směs byla sušena
 (MgSO₄, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku pro získání sloučeniny z názvu (1,79 g,
 98 %), která byla dostatečně čistá pro použití v následujícím kroku:

45 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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-(*tert*-butoxykarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl]akrylát

50

Roztok 1-(*tert*-butoxykarbonyl)-6-brom-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftyridinu (1,79 g,
 5,70 mmol), benzylakrylátu (1,11 g, 6,84 mmol), Pd(OAc)₂ (65 mg, 0,29 mmol, P(o-tolyl)₃
 (173 mg, 0,57 mmol) a (i-Pr)₂NEt (2,5 ml, 14,25 mmol) v propionitrilu (30 ml) byl zbaven plynů
 (3 x N₂/vakuum) a potom zahříván na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 18 hodin byla směs

ochlazená na teplotu okolí a koncentrována. Mžiková chromatografie na silikagelu (25 % EtOAc/hexan) poskytla 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

10 Benzyl-(E)-3-[8-(*tert*-butoxykarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl]akrylát

(1,21 g, 3,07 mmol) byl rozpuštěn ve 4N HCl v dioxanu (15 ml). Po uplynutí 18 hodin byla směs koncentrována. Residuum bylo vzato do 1:1 směsi MeOH:H₂O (15 ml). Byl přidán 1,0N LiOH (15 ml, 15 mmol) a směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 18 hodin byla směs 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 (180 mg, 29 % v průběhu 2 kroků). MS (ES) m/e 205 (M+H)⁺.

20

Příprava 7

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

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

Do roztoku thiofen-3-karboxaldehydu (5,0 g, 44,58 mmol) v benzenu (200 ml) byl přidán ethylenglykol (25 ml, 445,8 mmol) a hydrát kyseliny *p*-toluensulfonové (848 mg, 4,458 mmol). Směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku s použitím Dean-Starkova nástavce. Po uplynutí 18 hodin byla směs ochlazená na teplotu okolí, promývána nasyceným NaHCO₃ a potom H₂O, sušena (MgSO₄) a koncentrována za sníženého tlaku pro získání sloučeniny z názvu (6,32 g, 91 %) ve formě světle jantarově zbarveného oleje:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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).

35

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

Do roztoku 3-(1,3-dioxolan-2-yl)thiofenu (6,32 g, 40,46 mmol) v bezvodém THF (200 ml) byl pomalu při teplotě -78 °C přidán roztok *n*-BuLi v hexanu (1,7M; 28,8 ml, 49 mmol). Po uplynutí 30 minut byla najednou přidána síra (1,57 g, 49 mmol). Po uplynutí 30 minut byl pomalu přidán ethylbromacetát (7,4 ml, 66,87 mmol) a po dalších 30 minutách byla směs zahřívána na teplotu okolí. Po uplynutí 2 hodin při teplotě okolí byla směs koncentrována za sníženého tlaku. Residuum bylo vzato do Et₂O, promýváno H₂O (3x), sušeno (MgSO₄) a koncentrováno pro získání sloučeniny z názvu ve formě oleje, který byl dostatečně čistý pro použití v následujícím kroku.

45

c) 2-(Karboethoxymethylthio)-3-formylthiofen

Do roztoku 2-(karboethoxymethylthio)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)thiofenu (z kroku b) v acetonu (200 ml) byla při teplotě okolí přidána *p*-toluensulfonová kyselina (761 mg, 4,0 mmol). Po uplynutí 18 hodin byla směs koncentrována. Residuum bylo vzato do 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.

55

d) Ethylthieno[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 mmol) při teplotě 0 °C. Po uplynutí 1 hodiny byla směs zahřátá na teplotu okolí a koncentrována. Residuum bylo vzato do EtOAc, promýváno 10% HCl, H₂O (3x), sušeno (MgSO₄) a koncentrováno. Mžíková chromatografie na silikagelu (50 % toluen/hexan) poskytla 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 ethylthieno[2,3-b]thiofen-2-karboxylátu (3,84 g, 18,1 mmol) ve 40% vodném CH₃NH₂ (100 ml) a MeOH (10 ml) byla míchána při teplotě 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 H₂O a sušena ve vakuu pro získání sloučeniny z názvu (3,01 g, 85 %):

¹H NMR (400 MHz, d₆-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 mmol) v bezvodém THF (75 ml) byl pomalu při teplotě okolí přidán roztok LiAlH₄ v THF (1,0M, 30 ml, 30 mmol). Když ustal vývin plynů byla směs opatrně zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 18 hodin byla směs ochlazená na teplotu okolí a reakce byla zastavena přikapáváním 2,0M NaOH, dokud se nevytvořila bílá pevná látka. Směs byla sušena nad MgSO₄, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku pro získání sloučeniny z názvu (2,18 g, 78 %) ve formě hnědého oleje: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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).

35 Příprava 8

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

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

EDC (624 mg, 3,26 mmol) byl přidán do roztoku thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny (500 mg, 2,71 mmol), CH₃NH₂ (2,0M v THF, 2,7 ml, 5,42 mmol), HOBt.H₂O (440 mg, 3,26 mmol) a Et₃N (0,95 ml, 6,78 mmol) v bezvodém DMF (14 ml) při teplotě okolí. Po uplynutí 18 hodin byla směs zředěna H₂O a extrahována EtOAc (3x). Zkombinované organické vrstvy byly sušeny (MgSO₄) a koncentrovány pro získání sloučeniny z názvu (415 mg, 78 %), která byla dostatečně čistá pro použití v následujícím kroku:

¹H NMR (440 MHz, CDCl₃) 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).

50

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

Do roztoku N-methyl-2-(thieno[3,2-b]thiofen)karboxamidu (415 mg, 2,1 mmol) v bezvodém THF (10 ml) byl pomalu při teplotě okolí přidán roztok LiAlH₄ v THF (1,0M, 4,2 ml, 4,2 mmol). Když ustal vývin plynů, byla směs opatrně zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí

55

18 hodin byla směs ochlazena na teplotu okolí a reakce byla zastavena přikapáváním 2,0M 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:

- 5 ^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

10

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

a) 5-Brom-2,3-diaminopyridin

- 15 Do suspenze 2-amino-5-brom-3-nitropyridinu (2,0 g, 9,17 mmol) v absolutním EtOH (50 ml) byl přidán hydrát SnCl_2 (9,3 g, 41,3 mmol), potom byla směs zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 3 hodin byla směs ochlazena na teplotu okolí a koncentrována. Residuum bylo vzato do 2,0M 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

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

- 25 5-Brom-2,3-diaminopyridin (1,69 g, 8,99 mmol) byl vzat do 96% kyseliny mravenčí (50 ml) a zahříván na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 18 hodin byla směs ochlazena na teplotu okolí a koncentrována. Residuum bylo vzato do H_2O a pH bylo upraveno na hodnotu 7 pomocí 2,0M NaOH. Sloučenina z názvu (1,54 g, 87 %) byla izolována ve formě pevné látky filtrací, promývána H_2O a sušena ve vakuu: MS (ES) m/e 198/200 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

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

- Do suspenze 6-brom-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (1,2 g, 6,06 mmol) v CH_2Cl_2 (30 ml) byl při teplotě okolí přidán Et_3N (1,3 ml, 9,09 mmol) a potom tritylchlorid (2,03 g, 7,27 mmol). Po uplynutí 72 hodin byla směs promývána H_2O (2x) a solným roztokem, potom byla sušena (MgSO_4), filtrována a koncentrována za sníženého tlaku pro získání sloučeniny z názvu, která byla použita přímo v následujícím kroku.

35

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

- 40 Roztok 6-brom-4-trityl-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (z kroku a) (6,06 mmol), benzylakrylátu (1,18 g, 7,27 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (67 mg, 0,30 mmol), $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (183 mg, 0,6 mmol) a $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ (2,64 ml, 15,15 mmol) v propionitrilu (30 ml) byl zbavena plynů (3 x N_2 /vakuum) a potom zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 4 hodin směs byla ochlazena na teplotu okolí a koncentrována. Mžíková chromatografie na silikagelu (30 % EtOAc/hexan) poskytla sloučeninu z názvu (1,75 g, 55 % v průběhu 2 kroků) ve formě bělavé pěny:

45

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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, 1 H), 7,42–7,11 (m, 20 H), 6,48 (d, $J=16,0$ Hz, 1 H), 5,25 (s, 2 H).

50

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

- Benzyl-(E)-3-(4-trityl-3H-imidazo[4,5-b]pyrid-6-yl)akrylát (1,75 g, 3,35 mmol) byl rozpuštěn ve 4N HCl v dioxanu (20 ml). Po uplynutí 1 hodiny byla směs koncentrována. Residuum bylo vzato do směsi 1:1 MeOH: H_2O (15 ml). Byl přidán 2,0N NaOH (15 ml, 15 mmol) a směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 18 hodin byla směs ochlazena na teplotu okolí

55

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:

- 5 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

10

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

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

- 15 Do roztoku thiofen-3-karboxaldehydu (500 mg, 4,46 mmol) a ethyl-2-azidoacetátu (863 mg, 6,69 mmol) v absolutním EtOH (20 ml) byl při teplotě 0 °C přidán NaOEt (21 %, 2,2 ml, 6,69 mmol). Po uplynutí 1 hodiny 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) poskytla sloučeninu z názvu
20 (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).

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

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

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

- Do roztoku ethyl-6H-thieno[2,3-b]pyrrol-5-karboxylátu (175 mg, 0,9 mmol, viz J. Het. Chem. 1984, 21, 215-217) a MeI (0,08 ml, 1,35 mmol) v bezvodém DMF (5 ml) byl při teplotě 0 °C přidán NaH (60% disperze v minerálním oleji, 43 mg, 1,08 mmol). Po uplynutí 2 hodin byla
40 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 ve 40% vodném CH₃NH₂ (20 ml) a MeOH (1 ml) byl míchán při teplotě okolí po dobu 18 hodin. Směs byla koncentrována na přibližně 1/3 objemu a během této
45 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

- 50 Do roztoku N,6-dimethyl-6H-thieno[2,3-b]pyrrol-5-karboxamidu (134 mg, 0,69 mmol) v bezvodém THF (5 ml) byl pomalu a při teplotě okolí přidán roztok LiAlH₄ v THF (1,0M, 1,38 ml, 1,38 mmol). Když skončil vývin plynů, byla směs opatrně zahřívána na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 2 hodin byla směs ochlazená na teplotu okolí a reakce byla zastavena přikapáváním 2M NaOH dokud se nevytvořila 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).

Příprava 11

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

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

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

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

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

25 Příprava 12

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

30 a) Methyl-(E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-2-methylakrylát

Způsobem popsaným v Přípravě 2 (a), ale s použitím methylkrotonátu (4,33 g, 43,3 mmol) namísto benzylakrylátu, byla připravena sloučenina z názvu (1,0 g, 18 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 193 (M+H)⁺.

35 b) (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-2-methylakrylová kyselina

40 Způsobem popsaným v Přípravě 2 (b), ale s použitím methyl-(E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-2-methylakrylátu (1,0 g, 5,2 mmol) namísto benzyl-(E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)akrylátu, byla připravena sloučenina z názvu (0,83 g, 90 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 179 (M+H)⁺.

Příprava 13

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

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

50 Způsobem popsaným v Přípravě 2 (a), ale s použitím 2-amino-5-brom-6-methylpyridinu (5,00 g, 26,7 mmol) namísto 2-amino-5-brompyridinu, byla připravena sloučenina z názvu (5,58 g, 78 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 269 (M+H)⁺.

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

Způsobem popsaným v Přípravě 2 (b), ale s použitím benzyl-(E)-3-(6-amino-2-methylpyrid-3-yl)akrylátu (2,20 g, 8,2 mmol) namísto benzyl-(E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylátu, byla připravena sloučenina z názvu (1,31 g, 90 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 179 (M+H)+.

Příprava 14

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

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

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

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

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

25

Příprava 15

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

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

Do roztoku 2-aminonikotinové kyseliny (20,5 g, 148,1 mmol) v THF byl přidán v průběhu 30 minut lithiualuminiumhydrid (300 ml, 1,0M v THF). Reakční roztok byl zahříván na teplotu zpětného toku po dobu 18 hodin a potom byl ochlazen na teplotu místnosti. Reakce byla zastavena postupným přikapáváním H₂O (11,5 ml), 15% NaOH (11,5 ml) a H₂O (34,5 ml). Směs byla míchána po dobu 15 minut, potom byla filtrována přes vrstvu Celitu[®] a filtrační vrstva byla důkladně promývána THF a následně směsí 5 % CH₃OH/CHCl₃. 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)+.

40

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

Do roztoku 2-amino-3-(hydroxymethyl)pyridinu (13,0 g, 116,0 mmol) v CH₂Cl₂ (300 ml) byl při teplotě okolí přidán NBS (22,71 g, 127,6 mmol). Po 45 minutách míchání při teplotě okolí byl reakční roztok koncentrován a residuum bylo rozpuštěno v CHCl₃. Výsledná suspenze byla filtrována a filtrát byl koncentrován na tmavý olej. Přechištění na silikagelu (EtOAc) poskytlo sloučeninu z názvu (78 %, 18,36 g) ve formě okrové pevné látky: MS (ES) m/e 204 (M+H)+.

45

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

50

Způsobem popsaným v Přípravě 2 (a), ale s použitím 2-amino-3-(hydroxymethyl)-5-brompyridinu (1,10 g, 5,42 mmol) namísto 2-amino-5-brompyridinu, byla připravena sloučenina z názvu (1,25 g, 81 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 285 (M+H)+.

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

Způsobem popsaným v Přípravě 2 (b), ale s použitím benzyl-(E)-3-[6-amino-5-(hydroxymethyl)pyrid-3-yl]akrylátu (1,10 g, 5,42 mmol) namísto benzyl-(E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-akrylátu, byla připravena sloučenina z názvu (0,68 g, 65 %) 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 mmol) 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 zbytková H₂O byla odstraněna azeotropickou destilací s toluenem. Výsledná světle hnědá pevná látka byla umístěna do vysokého vakua přes noc a přímo použita v dalším stupni.

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

Do roztoku methoxidu sodného (20,57 ml, 25 % hmotn. v CH₃OH) v CH₃OH (75 ml) byl přidán dimethylmalonát (11,87 g, 89,9 mmol). Po uplynutí 30 minut byla do methoxidového roztoku přidána hydrobromidová sůl 2-amino-5-brom-3-(brommethyl)pyridinu, připravená výše, a reakční směs byla míchána při teplotě okolí přes noc. Reakční produkt byl koncentrován do sucha ve vakuu a potom suspendován ve směsi 1:1 H₂O/Et₂O. Zbývající pevné podíly byly filtrovány a promývány 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-1H-1,8-naftyridin-2-on

Do roztoku methyl-(±)-6-brom-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-1,8-naftyridin-3-karboxylátu (2,00 g, 7,0 mmol) v CH₃OH (75 ml) byl přidán 1,0M NaOH (30 ml). Reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 4 hodin a potom ochlazená na teplotu okolí. Reakční směs byla neutralizována pomocí 1,0M HCl (30 ml) a potom byla zahřívána na teplotu zpětného toku přes noc. Reakční suspenze byla koncentrována do sucha a zbytek byl suspendován ve směsi 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]pyrid-3-yl]akrylové kyseliny

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

EDC (2,91 g, 15,2 mmol) byl přidán do roztoku 2-amino-5-bromnikotinové kyseliny (3,00 g, 13,8 mmol), ethanolaminu (0,93 g, 15,2 mmol), HOBT.H₂O (2,05 g, 15,2 mmol) a diisopropylethylaminu (2,64 ml, 15,2 mmol) v DMF (50 ml) při teplotě 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) Benzylo-(E)-3-[6-amino-5-[(2-hydroxyethylamino)karbonyl]pyrid-3-yl]akrylát

5 Způsobem popsaným v Přípravě 2 (a), ale s použitím 2-amino-5-brom-N-(2-hydroxyethyl)-nikotinamidu (2,70 g, 10,4 mmol) namísto 2-amino-5-brompyridinu, byla připravena sloučenina z názvu (2,67 g, 75 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 342 (M+H)+.

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

10 Způsobem popsaným v Přípravě 2 (b), ale s použitím benzylo-(E)-3-[6-amino-5-[(2-hydroxyethylaminokarbonyl]pyrid-3-yl]akrylátu (2,67 g, 7,8 mmol) namísto benzylo-(E)-3-(6-amino-pyridin-3-yl)akrylátu, byla připravena sloučenina z názvu (1,37 g, 70 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 252 (M+H)+.

15

Příprava 18

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

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

Roztok 2-amino-5-brom-3-(hydroxymethyl)pyridinu (5,00 g, 24,6 mmol) 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 zbytková H₂O byla odstraněna azeotropickou destilací s toluenem.
25 Výsledná světle hnědá pevná látka byla umístěna do vysokého vakua přes noc a přímo použita.

Roztok hydrobromidové soli 2-amino-3-(brommethyl)-5-brompyridinu (připravené výše) ve 40% vodném methylaminu (50 ml) a THF (50 ml) byl míchán při teplotě 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. Přečištění na silikagelu poskytlo sloučeninu z názvu (4,25 g, 80 %) ve formě žlutého oleje: MS (ES) m/e 217 (M+H)+.

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

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

45

Příprava 19

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

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

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

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

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

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

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

15 Příprava 20

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

a) N,3-Dimethylinden-2-karboxamid

20 EDC (1,53 g, 0,01 mol) byl při teplotě okolí přidán do roztoku 3-methyl-2-inden-2-karboxylové kyseliny (1,91 g, 0,01 mol), hydrochloridu methylaminu (0,675 g, 0,01 mol), HOBt.H₂O (1,53 g, 0,01 mol) a triethylaminu (4,0 ml, 0,028 mol) v bezvodém DMF (80 ml). Reakční směs byla míchána přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn 5% NaHCO₃ a výsledná bílá sraženina byla izolována, promývána vodou a sušena při teplotě 50 °C ve vakuové sušárně, čímž byla získána sloučenina 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

30 Plamenem vysušená baňka byla při teplotě 0 °C naplněna bezvodým THF (15 ml), pevným lithiualuminiumhydridem (760 mg, 0,02 mol). Směs byla míchána po dobu 15 minut, potom byl po kapkách přidán roztok N,3-dimethylinden-2-karboxamidu (1,5 g, 0,008 mol) 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 mol). 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 ke vzniklému roztoku byl přidán 4M HCl v diethyletheru. Vysrážená světle okrová pevná látka byla izolována vakuovou filtrací a promývána diethyletherem. Sušením při teplotě 50 °C ve vakuové sušárně byla získána sloučenina z názvu (1,05 g, 80,7 %) ve formě světle okrové pevné látky: MS (ES) m/e 174,2 (M+H)+.

45 Příprava 21

Příprava 2-(methylaminomethyl)indenu, hydrochloridu

a) N-Methylinden-2-karboxamid

50 Způsobem popsaným v Přípravě 20 (a), ale s použitím 2-indenkarboxylové kyseliny namísto 3-methyl-2-inden-2-karboxylové kyseliny, byla získána sloučenina z názvu ve formě bílé krystalické pevné látky (1,45 g, 83,39 %). MS (ES) m/e 174,2 (M+H)+.

55 b) 2-(Methylaminomethyl)inden, hydrochlorid

Způsobem popsaným v Přípravě 20 (b), ale s použitím N-methylinden-2-karboxamidu namísto N,3-dimethylinden-2-karboxamidu, byla získána sloučenina z názvu ve formě bělavé pevné látky (0,685 g, 87,60 %). MS (ES) m/e 160,0 (M+H)+.

Příprava 22

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

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

NaH (60% disperze v minerálním oleji, 0,3 g, 7,3 mmol) byl promýván hexanem a potom suspendován v bezvodém DMF (16 ml). Směs byla ochlazená na 0 °C a byl přidán methyl-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylát (1,0 g, 4,87 mmol). Směs byla míchána pod argonovou atmosférou po dobu 10 minut, potom byl přidán MeI (1,3 ml, 20 mmol) a vzniklá hustá kaše byla míchána při teplotě okolí po dobu 2,5 hodiny. Reakce byla zastavena pomocí 10% NH₄Cl (2 ml) a směs byla koncentrována. Zbytek byl rozdělen 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-1H-indol-2-karboxamid

Roztok methyl-4-methoxy-1-methyl-1H-indol-2-karboxylátu (1,03 g, 4,7 mmol) ve 2,0M methylaminu v methanolu (40 ml) byl uzavřen do tlakové láhve a zahříván na teplotu 55 až 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)-1H-indol, hydrochlorid

Způsobem popsaným v Přípravě 20 (b), ale s použitím N,1-dimethyl-4-methoxy-1H-indol-2-karboxamidu namísto N,3-dimethylinden-2-karboxamidu, byla získána sloučenina z názvu ve formě bělavé pevné látky (0,72 g, 75 %). MS (ES) m/e 205,2 (M+H)+.

Příprava 23

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

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

K roztoku 1,4-dimethyl-1H-indolu (0,9 g, 6,2 mmol) v bezvodém Et₂O (20 ml) bylo přidáno 2,5M n-BuLi v hexanu (5,0 ml, 12 mmol) a reakční směs byla zahřívána k refluxu po dobu 15 hodin. Tmavá reakční směs byla vylita do suspenze přebytku rozdrčeného ledu v Et₂O a směs byla ponechána stát 1 hodinu. Byla přidána voda (10 ml), jednotlivé vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla přefiltrována přes vrstvu Celitu®. Čirý filtrát byl okyselen 2,0N HCl na 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

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, byla získána sloučenina z názvu (0,184 g, 91 %). MS (ES) m/e 203,2 (M+H)+.

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

Způsobem, který byl popsán v Přípravě 20 (b), ale s použitím N,1,4-trimethyl-1H-indol-2-karboxamidu namísto N,3-dimethylinden-2-karboxamidu, byla získána sloučenina z názvu
 5 (0,13 g, 65 %). MS (ES) m/e 189,2 (M+H)+.

Příprava 24

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

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

Do roztoku 1-methylindol-2-karboxaldehydu (1,5 g, 10 mmol), cyklopropylaminu (1,14 g, 20 mmol) a ledové kyseliny octové (0,6 ml, 10 mmol) v MeOH (30 ml) byl přidán NaBH₃CN
 15 (0,69 g, 11 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě okolí přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn 10% NaOH a extrahován CH₂Cl₂. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem, sušeny nad MgSO₄ a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (3 % MeOH/CH₂Cl₂) poskytla sloučeninu z názvu (1,3 g, 65 %) ve
 20 formě polotuhé látky: MS (ES) m/e 201 (M+H)+.

Příprava 25

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

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

Způsobem popsáním v Přípravě 1 (a), ale s použitím ethyl-5-fluor-indol-2-karboxylátu namísto
 30 ethyl-indol-2-karboxylátu, byla připravena sloučenina z názvu (3,3 g, 100 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 222 (M+H)+.

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

Způsobem popsáním v Přípravě 1 (b), ale s použitím ethyl-5-fluor-1-methyl-1H-indol-2-karboxylátu namísto ethyl-1-methyl-1H-indol-2-karboxylátu, byla připravena sloučenina
 35 z názvu (2,1 g, 68 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 207 (M+H)+.

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

40 Způsobem popsáním v Přípravě 1 (c), ale s použitím N,1-dimethyl-5-fluor-1H-indol-2-karboxamidu namísto N,1-dimethyl-1H-indol-2-karboxamidu, byla připravena sloučenina z názvu (1,5 g, 78 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 193 (M+H)+.

45

Příprava 26

Příprava 3-(methylaminomethyl)chinolinu

50 a) 3-(Methylaminomethyl)chinolin

Roztok 3-chinolinkarboxaldehydu (1,5 g, 10 mmol), 2,0M CH₃NH₂/MeOH (10 ml, 20 mmol), ledové AcOH (0,6 ml, 10 mmol) a NaBH₃CN (0,35 g, 11 mmol) v MeOH (20 ml) byl míchán při
 55 teplotě okolí přes noc, potom byl koncentrován ve vakuu. Zbytek byl zředěn 5% NaOH a extrahován CH₂Cl₂. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem, sušeny nad

MgSO₄ a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (10 % MeOH/CH₂Cl₂) poskytla sloučeninu z názvu (0,83 g, 24 %) ve formě mírně žlutého viskózního oleje: MS (ES) m/e 173 (M+H)⁺.

5

Příprava 27

Příprava 2-(methylaminomethyl)benzofuranu

10 a) N-Methylbenzofuran-2-karboxamid

K roztoku 2-benzofurankarboxylové kyseliny (1,62 g, 10 mmol), hydrochloridu methylaminu (0,79 g, 11 mmol), triethylaminu (3,1 ml, 22 mmol) a HOBt.H₂O (1,5 g, 11 mmol) v DMF (30 ml) byl přidán EDC (2,1 g, 11 mmol). Reakční směs byla míchána přes noc a potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn 5% NaHCO₃ a extrahován CH₂Cl₂. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem, sušeny nad MgSO₄ a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (3 % MeOH/CH₂Cl₂) poskytla sloučeninu z názvu (1,75 g, 100 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 176 (M+H)⁺.

20 b) 2-(Methylaminomethyl)benzofuran

Do roztoku 1,0M BH₃/THF (30 ml, 30 mmol) byl při teplotě 0 °C přidán N-methylbenzofuran-2-karboxamid (1,75 g, 10 mmol). Reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu okolí, potom byla zahřívána na teplotu zpětného toku přes noc. Reakční směs byla ochlazená na teplotu 0 °C a byl přidán přebytek methanolu. Výsledný roztok byl koncentrován ve vakuu a zbytek byl čištěn mžikovou chromatografií na silikagelu (3 % MeOH/CH₂Cl₂). Sloučenina z názvu (0,2 g, 12 %) byla získána ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 162 (M+H)⁺.

30 Příprava 28

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

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

35

Způsobem popsaným v Přípravě 27 (a), ale s použitím 1-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (3,5 g, 20 mmol) namísto 2-benzofurankarboxylové kyseliny a s použitím cyklopropylaminu namísto hydrochloridu methylaminu, byla připravena sloučenina z názvu (2,1 g, 49 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 215 (M+H)⁺.

40

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

Do roztoku 1-methyl-N-cyklopropylindol-2-karboxamidu (2,1 g, 9,8 mmol) v bezvodém THF (40 ml) byl přidán po kapkách roztok 1,0M LiAlH₄ v THF (22 ml, 22 mmol). 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/CH₂Cl₂) poskytla sloučeninu z názvu (0,65 g, 33 %) ve formě viskózního oleje: MS (ES) m/e 203 (M+H)⁺.

50

Příprava 29

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

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

Do suspenze NaH (60% disperze v minerálním oleji, 0,44 g, 11 mmol) v bezvodém DMF (40 ml) byl po částech v průběhu 5 až 10 minut přidán pevný 2-amino-5-brompyridin (1,73 g, 10 mmol). Mezi přidávky 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 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě okolí přes noc a potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn 5% NH₄Cl (30 ml) a směs byla extrahována CH₂Cl₂. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem, sušeny (MgSO₄) a koncentrovány. Mžíková chromatografie na silikagelu (3 % MeOH/CH₂Cl₂) poskytla 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)pyrid-3-yl]akrylové kyseliny

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

Způsobem popsáným v Přípravě 2 (a), ale s použitím 5-brom-2-(methylamino)pyridinu namísto 2-amino-5-brompyridinu, byla připravena sloučenina z názvu (0,52 g, 60 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 269 (M+H)⁺.

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

Způsobem popsáným v Přípravě 2 (b), ale s použitím benzyl-(E)-3-[6-(methylamino)pyrid-3-yl]akrylátu namísto benzyl-(E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylátu, byla připravena sloučenina z názvu (0,15 g, 43 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 179 (M+H)⁺.

Příprava 31

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

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

Způsobem popsáným v Přípravě 2 (a), ale s použitím 5-brom-2-(dimethylamino)pyridinu namísto 2-amino-5-brompyridinu, byla připravena sloučenina z názvu (0,82 g, 84 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 283 (M+H)⁺.

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

Způsobem popsáným v Přípravě 2 (b), ale s použitím benzyl-(E)-3-[6-(dimethylamino)pyrid-3-yl]akrylátu namísto benzyl-(E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylátu, byla připravena sloučenina z názvu (0,20 g, 36 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 193 (M+H)⁺.

Příprava 32

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

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

Způsobem popsaným v Přípravě 2 (a), ale s použitím 5-brom-2-methylpyridinu namísto 2-amino-5-brompyridinu, byla připravena sloučenina z názvu (0,85 g, 34 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 253 (M+H)+.

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

Způsobem popsaným v Přípravě 2 (b), ale s použitím benzyl-(E)-3-(6-methylpyrid-3-yl)akrylové kyseliny namísto benzyl-(E)-3-6-aminopyrid-3-yl)akrylátu, byla připravena sloučenina z názvu (0,18 g, 33 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 164 (M+H)+.

Příprava 33

Příprava 2-(methylaminomethyl)-1H-indolu

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

Suspenze ethyl-indol-2-karboxylátu (25,30 g, 133,7 mmol) ve 40% vodném CH_3NH_2 (400 ml) byla míchána při teplotě okolí. Baňka byla neprodyšně uzavřena pro udržení materiálu uvnitř baňky. Jak reakce postupovala, produkt začal vytvářet precipitát. Reakční směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 3 dní, potom byla koncentrována pro odstranění přibližně 200 ml rozpouštědla. Zbytek byl zředěn H_2O (500 ml) a pevná látka byla izolována vakuovou filtrací a promývána H_2O . Sušení za vysokého vakua poskytlo sloučeninu z názvu (21,50 g, 92 %) ve formě světle žluté pevné látky: MS (ES) m/e 175 (M+H)+.

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

Roztok LiAlH_4 v THF (1,0M, 250 ml, 250 mmol) byl pomalu přidán injekční stříkačkou do roztoku N-methyl-1H-indol-2-karboxamidu (21,50 g, 12,34 mmol) v bezvodém THF (100 ml). Po dobu přidávání prvních 50 ml roztoku LiAlH_4 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 přikapáním H_2O (9,5 ml), 1,0N 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 zbytek byl mžikově chromatografován 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)-1H-indolu

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

N-(Benzyloxykarbonyloxy)sukcinimid (17,10 g, 68,6 mmol) byl přidán do roztoku 2-(methylaminomethyl)-1H-indolu (10,00 g, 62,4 mmol) z Přípravy 33 a triethylaminu (9,60 ml, 68,6 mmol) v DMF (100 ml) při teplotě okolí. Reakční směs byla míchána přes noc a potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou a směs byla extrahována ethylacetátem. Zkombinované extrakty byly sušeny nad K_2CO_3 a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (20 % ethylacetát/hexan) poskytla 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-1H-indol

NaH (60% disperze v minerálním oleji, 0,25 g, 7,1 mmol) byl přidán po částech při teplotě 0 °C, s umožněním vývinu plynů, do roztoku 2-[N-(benzyloxykarbonyl)-N-methylaminomethyl]-1H-indolu (1,40 g, 4,75 mmol) v DMF (35 ml). Když bylo přidávání ukončeno, byl při teplotě 0 °C přidán ethyljodid (0,42 ml, 5,2 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 15 minut a potom přes noc při teplotě okolí. 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)+.

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

2-[N-(Benzyloxykarbonyl)-N-methylaminomethyl]-1-ethyl-1H-indol (1,30 g, 4,0 mmol) byl přidán při teplotě okolí do suspenze Pearlmanova katalyzátoru (přibližně 0,30 g) v MeOH v Parrově láhvi. Reakční směs byla držena pod tlakem 345 kPa (50 psi) 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 mmol) byl přidán po částech při teplotě 0 °C, s ponecháním času na vývin plynu, do roztoku methyl-1N-indol-3-karboxylátu (25,00 g, 142,7 mmol) v DMF (350 ml). Po ukončení přidávání NaH byl při teplotě 0 °C přidán methyljodid (44,4 ml, 713,5 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 15 minut a potom při teplotě okolí přes noc. Reakční směs byla zředěna vodou a extrahována ethylacetátem. 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-1H-indol-3-karboxamid

Suspenze methyl-1-methyl-1H-indol-3-karboxylátu (4,30 g, 22,74 mmol) ve 40% vodném CH₃NH₂ (400 ml) byla míchána při teplotě okolí. Baňka byla pevně uzavřena pro udržení materiálu uvnitř. Jak reakce postupovala, produkt začal precipitovat. Reakční směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 3 dní, potom byla koncentrována pro odstranění přibližně 200 ml rozpouštědla. Zbytek byl zředěn H₂O (500 ml) a pevná látka byla izolována vakuovou filtrací a promývána H₂O. Mžiková chromatografie na silikagelu (ethylacetát) poskytla sloučeninu z názvu (2,4 g, 56 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 189 (M+H)+.

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

Roztok LiAlH₄ v THF (1,0M, 5,20 ml, 5,2 mmol) byl pomalu přidán injekční stříkačkou do roztoku N,1-dimethyl-1H-indol-3-karboxamidu (0,50 g, 2,6 mmol) v bezvodém THF (15 ml). V průběhu přidávání prvních 2 ml roztoku LiAlH₄ 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 přikapáním H₂O (0,5 ml), 1,0N 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 zbytek byl mžikově chromatografován na silikagelu (10 % MeOH/CHCl₃ obsahující 0,5 % kon-

centrovaného NH_4OH) pro získání sloučeniny z názvu (0,30 g, 67 %) ve formě žlutého oleje: MS (ES) m/e 175 (M+H)+.

5 Příprava 36

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

Do roztoku 1-methylindol-3-karboxaldehydu (10,0 g, 62,8 mmol) v MeOH (100 ml) byl přidán 2,0M roztok CH_3NH_2 v MeOH (126 ml, 252,0 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 2 hodin, potom byla koncentrována na světle žlutý olej. Tento olej byl rozpuštěn v EtOH (300 ml) a byl přidán NaBH_4 (2,38 g, 62,8 mmol). Po uplynutí 2 hodin byla reakční směs koncentrována a rozpuštěna v 1,0N NaOH (75 ml). Vodný roztok byl extrahován Et_2O (2 x 200 ml) a zkombinované organické frakce byly sušeny nad Na_2SO_4 a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (9:1 CHCl_3 :MeOH obsahující 5 % NH_4OH) a sušení ve vysokém vakuu poskytly sloučeninu z názvu (10,1 g, 92 %) ve formě bledě žlutého oleje: MS (ES) m/e 175 (M+H)+.

20 Příprava 37

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

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

Do míchaného roztoku 2-amino-5-brompyridinu (25 g, 140 mmol) v propionitrilu (150 ml) byly přidány ethylmethakrylát (50 ml, 400 mmol), DIEA (50 ml, 287 mmol), octan palladnatý (1,57 g, 7 mmol) a tri-*o*-tolylfosfin (43 g, 14 mmol). Reakční směs byla chráněna argonem a zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 6 hodin, potom byla ochlazená na teplotu okolí a koncentrována do sucha ve vakuu. Zbytek byl vzat do směsi 80 % ethylacetát/hexan (100 ml) a roztok byl filtrován přes vrstvu silikagelu, který byl vymýván směsí 80 % ethylacetát/hexan (400 ml) až do úplného vymytí produktu. Žlutavý filtrát byl koncentrován ve vakuu a zbytek byl vzat do malého objemu směsi 1:1 Et_2O :petrolether. Vytvořená sraženina byla izolována a sušena ve vakuu pro získání ethyl-(E)-3-(6-aminopyrid-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, CDCl_3) 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-aminopyrid-3-yl)-2-methylakrylátu (0,87 g, 3 %) a ethyl-2-(6-aminopyrid-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-Aminopyrid-3-yl)-2-methylakrylová kyselina, HCl sůl

K ethyl-(E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-2-methylakrylátu (5,0 g, 24,2 mmol) byla přidána HOAc (25 ml) a koncentrovaná HCl (25 ml). Reakční směs byla míchána a zahřívána při teplotě 100 °C po dobu 6 hodin, ochlazená na teplotu okolí a koncentrována do sucha. Zbytek byl triturován Et_2O , filtrován a sušen 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-Aminopyrid-3-ylmethyl)akrylová kyselina, HCl sůl

Způsobem popsaným v Přípravě 37 (b), ale s použitím ethyl-2-(6-aminopyrid-3-ylmethyl)-akrylátu (3,1 g, 15 mmol) namísto ethyl-(E)-3-(6-aminopyrid-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)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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 % hmotn. methylaminu v H₂O (50 ml, 581 mmol) v THF (50 ml) byl při teplotě 0 °C přidán v jedné dávce 2-(brommethyl)naftalen (10 g, 43 mmol). Reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu okolí a míchána po dobu 16 hodin, potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl vzat do Et₂O a promýván 1,0N NaOH a potom solným roztokem, sušen (Na₂SO₄) a koncentrován do sucha. Přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu (směs 98:2 až 9:1 CHCl₃:methanol obsahující 5 % NH₄OH) poskytlo sloučeninu z názvu (3,95 g, 54 %) ve formě čirého oleje: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 kyseliny (E)-3-(6-amino-4-methylpyrid-3-yl)akrylové, HCl soli

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

Do míchaného roztoku 2-amino-4-methylpyridinu (22 g, 203 mmol) ve 48% HBr (200 ml) byl při teplotě 70 °C přidán po kapkách, v průběhu 60 minut roztok 15 % H₂O₂ v H₂O (60 ml). Reakce byla mírně exotermická 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 až 5 pevným Na₂CO₃ (80 g, 755 mmol) a výsledná hustá bílá suspenze byla filtrována. Filtrační vrstva byla promývána malým objemem H₂O a vysušena lisováním. Sušení za vysokého vakua poskytlo směs 2:3 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) poskytla 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, 2H), 2,17 (s, 3 H).

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

Do míchaného roztoku 2-amino-5-brom-4-methylpyridinu (10 g, 54 mmol) v propionitrilu (50 ml) byly přidány ethylakrylát (17 ml, 157 mmol), DIEA (19 ml, 106 mmol), octan palladnatý (0,61 g, 2,7 mmol) a tri-*o*-tolylfosfin (1,64 g, 5,4 mmol). Reakční směs byla propláchnuta argonem a zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 6 hodin, potom byla ochlazená na teplotu okolí a koncentrována do sucha ve vakuu. Výsledný zbytek byl vzat do ethylacetátu a filtrován přes vrstvu silikagelu. Filtrát byl koncentrován a zbytek byl triturován směsí 1:1 Et₂O:petrolether (50 ml), filtrován a sušen 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-methylpyrid-3-yl)akrylová kyselina, HCl sůl

K ethyl-(E)-3-(6-amino-4-methylpyrid-3-yl)akrylátu (1,50 g, 7,3 mmol) byla přidána HOAc (15 ml) a koncentrovaná HCl (15 ml). Roztok byl míchán při teplotě 100 °C po dobu 10 hodin, ochlazen na teplotu okolí a koncentrován do sucha. Triturace Et₂O, filtrace a ušení ve vakuu poskytly 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

Do míchaného roztoku 3-methylindolu (15,0 g, 114 mmol) v bezvodém DMF (200 ml) byl přidán po částech NaH (60% disperze v oleji, 5,0 g, 125 mmol). Byl pozorován vývoj plynů. Směs byla míchána po dobu 30 minut, potom byl v jedné dávce přidán jodmethan (8 ml, 129 mmol). Reakce byla exotermická a směs byla chlazená v ledové lázni. Po uplynutí 16 hodin při teplotě okolí byla reakční směs koncentrována ve vakuu a zbytek byl vzat do ethylacetátu. Roztok byl promýván H₂O a potom solným roztokem, sušen (MgSO₄) a koncentrován do sucha. Přechištění destilací ve vakuu (teplota varu 88 až 92 °C, 0,5 mm Hg) poskytlo 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 fosforoxychloridu (7,0 ml, 75 mmol) v DMF (25 ml) byl přidán po kapkách roztok 1,3-dimethylindolu (12,0 g, 83 mmol) v bezvodém DMF (6,0 ml). Reakční směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 2 hodin a potom byla vylita na led. Směs byla alkalizována roztokem NaOH (13,2 g, 330 mmol) v H₂O (44 ml), potom byla extrahována Et₂O (2 x 50 ml). Zkombinované organické vrstvy byly promývány solným roztokem, sušeny (MgSO₄) a koncentrovány ve vakuu. Mžiková chromatografie na silikagelu (10 % ethylacetát/hexan) poskytla sloučeninu z názvu (13,03 g, 91 %) ve formě bělavé pevné látky: LCMS (ES) m/e 174,2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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

K 1,3-dimethyl-1H-indol-2-karboxaldehydu (13,0 g, 75 mmol) byl přidán roztok 2,0M methylaminu v methanolu (150 ml, 300 mmol) a HOAc (4,3 ml, 75 mmol). Roztok byl míchán při teplotě okolí po dobu 4 hodin, potom byl ochlazen na 0 °C a po částech v průběhu 5 minut byl přidán kyanborohydrid sodný (5,0 g, 80 mmol). Reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu okolí. Po uplynutí 16 hodin byla reakční směs koncentrována ve vakuu a zbytek byl vzat do Et₂O. Roztok byl promýván 1,0N NaOH a potom solným roztokem, sušen (Na₂SO₄) a koncentrován do sucha. Mžiková chromatografie na silikagelu (95:5 CHCl₃:methanol obsahující 5 % NH₄OH) poskytla sloučeninu z názvu (7,34 g, 52 %) ve formě žlutého oleje: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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

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

Do míchaného roztoku 2-aminonikotinové kyseliny (20 g, 145 mmol) v bezvodém THF (200 ml) byl pod argonovou atmosférou opatrně po částech, přes zpětný chladič přidán 1,0M roztok LiAlH_4 v THF (300 ml, 300 mmol). Reakce byla exotermická a byla refluxována bez vnějšího
 10 zahřívání. Po ukončení přidávání byla reakční směs zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu dalších 16 hodin, potom byla ochlazená na teplotu 0 °C a reakce byla opatrně zastavena postupným přidáním H_2O (12 ml), 15% NaOH v H_2O (12 ml) a H_2O (35 ml). Výsledná hustá suspenze byla míchána po dobu 1 hodiny, potom byla filtrována přes vrstvu Celitu®. Filtrační vrstva byla promyta THF (300 ml) a filtrát byl koncentrován do sucha pro získání sloučeniny z názvu
 15 (17,04 g, 95 %) ve formě světle žluté voskovité pevné látky: LCMS (ES) m/e 125,1 (M+H)+; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

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

Do míchaného roztoku 2-amino-3-(hydroxymethyl)pyridinu (15,0 g, 121 mmol) v HOAc (300 ml) byl při teplotě okolí, po kapkách v průběhu 1 hodiny přidán brom (6,2 ml, 121 mmol). Po přibližně 15 minutách se vytvořila suspenze. Po ukončení přidávání byla reakční směs
 25 míchána po dobu další 1 hodiny, potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl vzat do 1,0M Na_2CO_3 (500 ml) a roztok byl extrahován ethylacetátem (2 x 250 ml). Zkombinované organické vrstvy byly promývány solným roztokem, sušeny (Na_2SO_4) a koncentrovány do sucha. Výsledný zbytek byl triturován malým objemem petroletheru, filtrován a sušen 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- d_6) 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).
 30

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 mmol) v methanolu (30 ml) byl přidán dimethylkarbonát (5 ml, 60 mmol) a methoxid sodný (25% hmotn. roztok v methanolu, 4 ml, 17,4 mmol). Reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného
 35 toku po dobu 18 hodin, ochlazená na teplotu okolí a koncentrována do sucha. Zbytek byl triturován nasyceným vodným NH_4Cl (50 ml), filtrován, promýván studenou H_2O (50 ml) a sušen 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- d_6) δ 10,90 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H).
 40

Příprava 42

45

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

Do míchaného roztoku 3-methylbenzo[b]thiofen-2-karboxaldehydu (0,5 g, 2,8 mmol) v methanolu (15 ml) byly přidány 2,0M methylamin v methanolu (6 ml, 12 mmol) a HOAc (0,32 ml, 5,7 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 1 hodiny, potom byl
 50 v jedné dávce přidán kyanborohydrid sodný (0,2 g, 3 mmol). Po míchání po dobu dalších 15 hodin byla reakční směs koncentrována do sucha. Zbytek byl vzat do Et_2O a promýván 1,0N NaOH a potom solným roztokem, sušen (Na_2SO_4) a koncentrován ve vakuu. Přechlazením mžikovou chromatografií na silikagelu (95:5 CHCl_3 :methanol obsahující 5% NH_4OH) poskytlo
 55 sloučeninu z názvu (0,30 g, 56 %) ve formě žlutého oleje: ^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).

5 Příprava 43

Příprava 2-(methylaminomethyl)benzothiofenu

a) N-methylbenzothiofen-2-karboxamid

10

Do míchaného roztoku 2,0M methylaminu v THF (60 ml) a THF (60 ml) byl přidán po kapkách v průběhu 15 minut, při teplotě 0 °C roztok benzothiofen-2-karbonylchloridu (10,8 g, 55 mmol) v THF (50 ml). Po ukončení přidávání byla reakční směs ponechána zahřát se na teplotu okolí a potom byla koncentrována ve vakuu. Triturace studeným roztokem 4:1 H₂O:methanol (50 ml),
15 filtrace a sušení ve vakuu poskytly sloučeninu z názvu (10,35 g, 98 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 191,9 (M+H)+.

b) 2-(Methylaminomethyl)benzothiofen

20

Do míchané suspenze N-methylbenzothiofen-2-karboxamidu (10,0 g, 52 mmol) v bezvodém THF (75 ml) pod argonovou atmosférou byl v průběhu 15 minut přidán 1,0M roztok LiAlH₄ v THF (135 ml, 135 mmol). Reakční směs se brzy vyčeřila a byla zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 2 dní. Po ochlazení na 0 °C byla reakce 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
25 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 ztuhl v mrazáku: 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).

30

Příprava 44

Příprava 2-methyl-3-(methylaminomethyl)indolu

35

Do roztoku 2-methylindol-3-karboxaldehydu (10,00 g, 62,84 mmol) v MeOH (100 ml) byl přidán 2M CH₃NH₂ v MeOH (200 ml). Po 3 hodinách míchání při teplotě okolí byl reakční roztok koncentrován na žlutý olej, který ve vakuu ztuhl. Tato pevná látka byla rozpuštěna v ethanolu (350 ml) a byl přidán NaBH₄ (2,38 g, 62,8 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 6 hodin, potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn nasyceným vodným
40 Na₂CO₃ (50 ml) a extrahován EtOAc (2 x 200 ml). Organická fáze byla separována, promyta solným roztokem a sušena nad Na₂SO₄. Mžiková chromatografie na silikagelu (9:1 CHCl₃:MeOH obsahující 5 % NH₄OH) a sušení za vysokého vakua poskytly sloučeninu z názvu (6,88 g, 63 %) ve formě bledě žluté viskózní pevné látky: MS (ES) m/e 175 (M+H)+.

45

Příprava 45

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

50

Do roztoku 2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-onu (5,00 g, 33,3 mmol) v HOAc (100 ml) byl přidán Br₂ (2,6 ml, 50,0 mmol). Po ukončení míchání po dobu 48 hodin při teplotě okolí byl reakční roztok koncentrován na oranžovou pevnou látku, která byla suspendována v 1N NaOH (50 ml) a extrahována EtOAc (2 x 100 ml). Zkombinované organické vrstvy byly promývány solným roztokem a sušeny nad Na₂SO₄. Mžiková chromatografie na silikagelu (9:1 CHCl₃:MeOH

obsahující 5 % NH_4OH) a sušení za vysokého vakua poskytly sloučeninu z názvu (5,49 g, 72 %) ve formě žluté pevné látky: MS (ES) m/e 230 (M+H)+.

5 Příprava 46

Příprava 5-brom-2-1,8-naftyridinaminopyrimidinu

Do roztoku 5-brom-2-aminopyrimidinu (2,0 g, 11,5 mmol) v CH_2Cl_2 (75 ml) při teplotě okolí byl přidán 2,6-lutidin (2,7 ml, 23,0 mmol) následovaný 1,8-naftyridinchloridem (0,99 g, 12,6 mmol). Po ukončení míchání po dobu 8 hodin byl reakční roztok koncentrován ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v EtOAc (200 ml), promýván H_2O (100 ml) a solným roztokem a sušen nad Na_2SO_4 . Mžíková chromatografie na silikagelu (95:5 CHCl_3 :MeOH) a sušení za vysokého vakua poskytly sloučeninu z názvu (1,74 g, 70 %) ve formě žluté pevné látky: MS (ES) m/e 217 (M+H)+.

Příprava 47

20 Příprava 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-6-methoxy-1H-indolu

a) Methyl-1-methyl-6-methoxy-1H-indol-2-karboxylát

Způsobem popsaným v Přípravě 1(a), ale s použitím methyl-6-methoxyindol-2-karboxylátu namísto ethylindol-2-karboxylátu, byla připravena sloučenina z názvu (90 %) ve formě okrové pevné látky: MS (ES) m/e 220,2 (M+H)+.

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

30 Způsobem popsaným v Přípravě 1(b), ale s použitím methyl-1-methyl-6-methoxy-1H-indol-2-karboxylátu namísto ethyl-1-methyl-1H-indol-2-karboxylátu, byla připravena sloučenina z názvu (95 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 219,2 (M+H)+ a 437,4 (2M+H)+.

c) 1-Methyl-2-(methylaminomethyl)-6-methoxy-1H-indol

35 Způsobem popsaným v Přípravě 1(c), ale s použitím N,1-dimethyl-6-methoxy-1H-indol-2-karboxamidu namísto N,1-dimethyl-1H-indol-2-karboxamidu, byla připravena sloučenina z názvu (76 %) ve formě světlé šedé pevné látky: MS (ES) m/e 205,2 (M+H)+, 409,4 (2M+H)+.

40

Příprava 48

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

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

Způsobem popsaným v Přípravě 1(a), ale s použitím 7-methylindolu namísto ethylindol-2-karboxylátu, byla připravena sloučenina z názvu (89 %) ve formě okrové pevné látky: MS (ES) m/e 146,2 (M+H)+.

50

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

Způsobem popsaným v Přípravě 40(b), ale s použitím 1,7-dimethyl-1H-indolu namísto 1,3-dimethylindolu, byla připravena sloučenina z názvu (82 %) ve formě světlé okrové pevné látky: MS (ES) m/e 174,2 (M+H)+.

55

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

5 Způsobem popsaným v Přípravě 40 (c), ale s použitím 1,7-dimethyl-1H-indol-3-karboxaldehydu namísto 1,3-dimethyl-1H-indol-1-karboxaldehydu, byla připravena sloučenina z názvu (98 %) ve formě bílé krystalické pevné látky: MS (ES) m/e 189,2 (M+H)+.

Příprava 49

10

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

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

15

Způsobem popsaným v Přípravě 1 (a), ale s použitím 5-methylindolu namísto ethylindol-2-karboxylátu, byla připravena sloučenina z názvu (92 %) ve formě jantarově zbarveného oleje: MS (ES) m/e 146,2 (M+H)+.

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

20

Způsobem popsaným v Přípravě 40 (b), ale s použitím 1,5-dimethyl-1H-indolu namísto 1,3-dimethylindolu, byla připravena sloučenina z názvu (82 %) ve formě světlé okrové pevné látky: MS (ES) m/e 174,2 (M+H)+.

25

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

Způsobem popsaným v Přípravě 36, ale s použitím 1,5-dimethyl-1H-indol-3-karboxaldehydu namísto 1,3-dimethyl-1H-indol-1-karboxaldehydu, byla připravena sloučenina z názvu (89 %) ve formě oleje: MS (ES) m/e 189,2 (M+H)+.

30

Příprava 50

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

35

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

40 Způsobem popsaným v Přípravě 1 (a), ale s použitím 5-methylindolu namísto ethylindol-2-karboxylátu, byla připravena sloučenina z názvu (96 %) ve formě jantarově zbarveného oleje: MS (ES) m/e 146,2 (M+H)+.

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

45

Způsobem popsaným v Přípravě 40 (b), ale s použitím 1,5-dimethyl-1H-indolu namísto 1,3-dimethylindolu, byla připravena sloučenina z názvu (99 %) ve formě světlé okrové pevné látky: MS (ES) m/e 174,2 (M+H)+.

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

50

Způsobem popsaným v Přípravě 36, ale s použitím 1,5-dimethyl-1H-indol-3-karboxaldehydu namísto 1,3-dimethyl-1H-indol-1-karboxaldehydu, byla připravena sloučenina z názvu (95 %) ve formě oleje: MS (ES) m/e 189,2 (M+H)+.

Příprava 51

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

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

Do roztoku indol-3-karboxaldehydu (5,4 g, 34,1 mmol) v MeOH (30 ml) byl přidán 2,0M roztok CH_3NH_2 v MeOH (51,3 ml, 102,6 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě okolí přes noc, potom byla koncentrována na světle žlutý olej. Tento olej byl rozpuštěn v EtOH (40 ml) a byl
 10 přidán NaBH_4 (1,3 g, 34,1 mmol). Po uplynutí 16 hodin byla reakční směs koncentrována na kaši a rozpuštěna v 10% Na_2CO_3 (100 ml). Vodný roztok byl extrahován pomocí EtOAc (2 x 200 ml) a zkombinované organické frakce byly sušeny nad Na_2SO_4 a koncentrovány. Sušení ve vysokém vakuu poskytlo sloučeninu z názvu (5,2 g, 94 %) ve formě bledě žlutého oleje: MS (ES) m/e 161 (M+H)+.

15

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

N-(Benzyloxykarbonyloxy)sukcinimid (8,9 g, 35,7 mmol) byl přidán do roztoku 3-(methylaminomethyl)-1H-indolu (5,2 g, 32,5 mmol) a triethylaminu (5,0 ml, 65,7 mmol) v DMF
 20 (100 ml) při teplotě okolí. Reakční směs byla míchána přes noc a potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou a směs byla extrahována ethylacetátem. Zkombinované extrakty byly sušeny nad Na_2SO_4 a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (33 % ethylacetát/hexan) poskytla sloučeninu z názvu (7,0 g, 74 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 295 (M+H)+.

25

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

NaH (60% disperze v minerálním oleji, 0,15 g, 3,8 mmol) byl přidán po částech, s umožněním vývinu plynů, při teplotě 0 °C do roztoku 3-[N-(benzyloxykarbonyl)-N-methylaminomethyl]-
 30 1H-indolu (0,7 g, 2,5 mmol) v DMF (25 ml). Po ukončení přidávání NaH byl při teplotě 0 °C přidán benzylbromid (1,2 ml, 10,0 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 15 minut a potom při teplotě okolí přes noc. Reakční směs byla zředěna vodou a extrahována ethylacetátem. Zkombinované extrakty byly sušeny nad Na_2SO_4 a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (33 % ethylacetát/hexan) poskytla sloučeninu z názvu (0,9 g, 93 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 385 (M+H)+.

35

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

3-[N-(Benzyloxykarbonyl)-N-methylaminomethyl]-1-benzyl-1H-indol (0,9 g, 2,3 mmol) byl
 40 při teplotě okolí přidán do suspenze Pearlmanova katalyzátoru (přibližně 0,30 g) v MeOH v Parrově láhvi. Reakční směs byla uvedena pod tlak 345 kPa (50 psi) H_2 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)+.

45

Příprava 52

Příprava 2-fenylamino-3-brompyridinu

50

Směs 2,5-dibrompyridinu (10,2 g, 43 mmol) v anilinu (25 ml) byla po dobu 3 hodin míchána a zahřívána na teplotu zpětného toku. Když byla reakční směs ochlazena na teplotu okolí, většina anilinu byla oddestilována ve vakuu. Zbytek byl vzat do ethylacetátu a roztok byl promýván
 55 1,0N Na_2CO_3 , potom solným roztokem, sušen (Na_2SO_4) a koncentrován ve vakuu. Triturace petroletherem, filtrace a sušení ve vakuu poskytly sloučeninu z názvu (7,20 g, 67 %) ve formě

okrové 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)+.

5 Příprava 53

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

a) 1,2-Dimethylindol-3-karboxaldehyd

10

Roztok POCl_3 (7,0 ml, 75 mmol) v DMF (100 ml) byl míchán po dobu 5 minut při teplotě 0°C , potom byl v jedné dávce přidán 1,2-dimethylindol (10,0 g, 69 mmol). Reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu okolí a byla míchána po dobu 4 hodin. Hustá suspenze byla nalita do ledové vody (300 ml) a láhev byla propláchnuta další vodou (50 ml). Vodná směs byla zalkalizována roztokem NaOH (13,2 g, 330 mmol) 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, 1H), 7,21 (dt, 2H), 3,73 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H).

15

20

b) 1,2-Dimethyl-3-(methyliminomethyl)-1H-indol

K 1,2-dimethylindol-3-karboxaldehydu (11,50 g, 66,4 mmol) byl přidán 2M roztok methylaminu v methanolu (100 ml, 200 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 4 hodin při teplotě okolí a potom byla koncentrována do sucha pro získání surové 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).

25

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

30

1,2-Dimethyl-3-(methyliminomethyl)-1H-indol byl vzat do ethanolu (200 ml) a po částech, za míchání při teplotě okolí (intenzivní vývoj plynů) byl přidán NaBH_4 (2,6 g, 68,7 mmol). Po uplynutí 16 hodin byla reakční směs byla koncentrována ve vakuu a zbytek byl zalkalizován vodným 1,0N NaOH (200 ml). Směs byla extrahována Et_2O (250 ml) a zkombinované Et_2O extrakty byly promývány solným roztokem, sušeny (Na_2SO_4) a koncentrovány. Přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu (5 až 10 % (5 % $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) poskytla sloučeninu z názvu (8,47 g, 68 %) ve formě oleje, který ztuhl v mrazáku: ^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).

35

40

Příprava 54

Příprava 3-(methylaminomethyl)benzo[b]thiofenu

45

Do míchaného 2M roztoku methylaminu v methanolu (75 mmol, 150 mmol) byly přidány benzo[b]thiofen-3-karboxaldehyd (5,3 g, 33 mmol) a HOAc (4,3 ml, 75 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 1 hodiny, potom byl přidán po částech v průběhu 5 minut NaBH_3CN (2,1 g, 33 mmol). Směs byla míchána po dobu dalších 16 hodin a potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl vzat do Et_2O (300 ml) a promýván 1,0N NaOH (300 ml) a potom solným roztokem, sušen (Na_2SO_4) a koncentrován. Přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu (5 % (5 % $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) poskytlo sloučeninu z názvu (2,81 g, 48 %) ve formě hnědavého oleje: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (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).

50

55

Příprava 55

Příprava 5-brom-2,2'-dipyridylaminu

- 5 Brom (3,0 ml, 58,2 mmol) byl přidán po kapkách v průběhu 15 minut do míchaného roztoku 2,2'-dipyridylaminu (10 g, 58,4 mmol) v HOAc (100 ml). Reakční směs se rychle přeměnila na hustou suspenzi. Po uplynutí 2 hodin byla reakční směs koncentrována ve vakuu a zbytek byl čištěn mžikovou chromatografií na silikagelu (0,5 % (5 % NH₄OH/MeOH)/CHCl₃). Výsledný zbytek byl triturován hexanem a sušen ve vakuu pro získání produktu z názvu (1,77 g, 12 %) ve formě bělavé pevné látky: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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)⁺. Po trituraci hexanem a sušení ve vakuu byl rovněž izolován 5,5'-dibrom-2,2'-dipyridylamin (4,04 g, 21 %) ve formě bílé pevné látky: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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

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

- Způsoby, které byly popsány v Přípravách 53 (b) a (c), ale s použitím 3-methylbenzo[b]thiofen-2-karboxaldehydu (7,40 g, 42 mmol) namísto 1,2-dimethylindol-3-karboxaldehydu, byla připravena sloučenina z názvu (6,02 g, 75 %) ve formě bledě žlutého oleje, který ztuhl v mrazáku: 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 57

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

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

- 35 SnCl₄ (20 ml, 67 mmol) byl přidán v průběhu 5 minut při teplotě 0 °C a v argonové atmosféře do míchaného roztoku 2-methylbenzo[b]thiofenu (5,0 g, 33,7 mmol) v CH₂Cl₂ (75 ml). Po uplynutí 15 minut byl přidán dichlormethylmethylether (3,7 ml, 41 mmol). Reakční směs se zbarvila do žlutava. Reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu okolí a byla míchána po dobu 16 hodin, potom byla vlita do ledové vody (200 ml). Vodná směs byla okyselena 1,0N HCl (100 ml) a míchána dokud se suspenze nerozpustila. Organická fáze byla separována, sušena (MgSO₄) a koncentrována ve vakuu. Přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu (10 % ethylacetát/hexan) poskytla 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

- 50 Způsoby, které byly popsány v Přípravách 53 (b) a (c), ale s použitím 2-methylbenzo[b]thiofen-3-karboxaldehydu (5,0 g, 28,4 mmol) namísto 1,2-dimethylindol-3-karboxaldehydu, byla připravena sloučenina z názvu (4,89 g, 90 %) ve formě oleje, který ztuhl v mrazáku.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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

- 5 Způsobem popsaným v Přípravě 24 (a), ale s použitím 3,4-dimethylthieno[2,3-b]thiofen-2-karboxaldehydu (0,5 g, 2,5 mmol) namísto 1-methylindol-2-karboxaldehydu, byla připravena sloučenina z názvu (0,28 g, 53 %) ve formě bezbarvého oleje: MS (ES) m/e 212 (M+H)+.

10 Příprava 59

Příprava 1-methyl-2-(methylaminomethyl)naftalenu

a) N,1-Dimethylnaftalen-2-karboxamid

15

Způsobem popsaným v Přípravě 20 (a), ale s použitím 1-methylnaftalen-2-karboxylové kyseliny (J. Org. Chem. 1965, 22, 3 869; 0,3 g, 1,6 mmol) namísto 3-methyl-2-inden-2-karboxylové kyseliny, byla připravena sloučenina z názvu (0,3 g, 94 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 200 (M+H)+.

20

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

Způsobem popsaným v Přípravě 20 (b), ale s použitím N,1-dimethylnaftalen-2-karboxamidu (0,3 g, 1,5 mmol) namísto N,3-dimethylinden-2-karboxamidu, byla připravena sloučenina z názvu (0,1 g, 36 %) ve formě bezbarvého oleje: MS (ES) m/e 186 (M+H)+.

25

Příprava 60

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

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

- 35 Způsobem popsaným v Přípravě 40 (a), ale s použitím 7-azaindolu (2,28 g, 1,83 mmol) namísto 3-methylindolu, byla připravena sloučenina z názvu (1,4 g, 58 %) ve formě žlutého oleje: MS (ES) m/e 133 (M+H)+.

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

- 40 Způsobem popsaným v Přípravě 40 (b), ale s použitím 1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinu (0,7 g, 5,3 mmol) namísto 1,3-dimethylindolu, byla připravena sloučenina z názvu (0,4 g, 47 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 161 (M+H)+.

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

45

Způsobem popsaným v Přípravě 40 (c), ale s použitím 1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karboxaldehydu (0,4 g, 2,5 mmol) namísto 1,3-dimethyl-1H-indol-2-karboxaldehydu, byla připravena sloučenina z názvu (0,2 g, 45 %) ve formě žlutého oleje: MS (ES) m/e 176 (M+H)+.

50

Příprava 61

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

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

Způsobem popsaným v Přípravě 40 (b), ale s použitím 2,3-dihydro-1H-3a-azacyklopenta-
[a]indenu (J. Med Chem. 1965, 8, 700; 0,24 g, 1,53 mmol) namísto 1,3-dimethylindolu, byla
přípravena sloučenina z názvu (0,17 g, 60 %) ve formě žluté pevné látky: MS (ES) m/e 186
(M+H)⁺.

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

Způsobem popsaným v Přípravě 40 (c), ale s použitím 2,3-dihydro-1H-3a-azacyklopenta-
[a]inden-8-karboxaldehydu (0,17 g, 0,92 mmol) namísto 1,3-dimethyl-1H-indol-2-karbox-
aldehydu, byla připravena sloučenina z názvu (0,1 g, 54 %) ve formě žlutého oleje:
MS (ES) m/e 201 (M+H)⁺.

Následující příklady ilustrují způsoby přípravy biologicky aktivních sloučenin podle předlože-
ného vynálezu z meziproduktových sloučenin, jako jsou sloučeniny popsané v předcházejících
Přípravách.

Příklad 1

Příprava (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akryl-
amidu

EDC (0,70 g, 3,7 mmol) byl při teplotě okolí přidán do roztoku (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-
akrylové kyseliny (0,61 g, 3,7 mmol), 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu (0,65 g,
3,7 mmol), HOBT.H₂O (0,50 g, 3,7 mmol) a triethylaminu (0,52 ml, 3,7 mmol) v DMF (30 ml).
Reakční směs byla míchána přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn 5%
NaHCO₃ a extrahován CH₂Cl₂. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným
roztokem a sušeny nad MgSO₄. Mžiková chromatografie na silikagelu (3 % MeOH/CH₂Cl₂)
poskytla bezbarvou polotuhou látku, která byla triturována 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)⁺. Analýza:
Vypočteno pro C₁₉H₂₀N₄O . 0,40 H₂O: 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 mmol) byl při teplotě okolí přidán do roztoku hydrochloridu kyseliny
4-aminoskořicové (220 mg, 1,10 mmol), 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu (0,20 g,
1,15 mmol), HOBT.H₂O (154 mg, 1,14 mmol) a triethylaminu (0,20 ml, 1,43 mmol) v DMF
(20 ml). Reakční směs byla míchána přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl
zředěn 5% NaHCO₃ a extrahován CH₂Cl₂. Zkombinované organické extrakty byly promývány
solným roztokem (2 x 30 ml) a sušeny nad MgSO₄. Mžiková chromatografie na silikagelu (3 %
MeOH/CH₂Cl₂) poskytla sloučeninu z názvu (68 mg, 19 %) ve formě žluté pěny: ¹H NMR
(360 MHz, DMSO-d₆, 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 C₂₀H₂₁N₃O . 0,20
H₂O: 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-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(pyrid-3-yl)akrylamidu

- 5 EDC (0,22 g, 1,14 mmol) byl přidán při teplotě okolí do roztoku trans-3-(3-pyridyl)akrylové kyseliny (0,17 g, 1,14 mmol), 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu (0,20 g, 1,15 mmol) a HOBt.H₂O (0,15 g, 1,11 mmol) v DMF (10 ml). Reakční směs byla míchána přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn 5% NaHCO₃ a extrahován CH₂Cl₂. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem a sušeny nad MgSO₄. Mžíková chromatografie na silikagelu (3 % MeOH/CH₂Cl₂) následovaná preparativní TLC (3 % MeOH/CH₂Cl₂) poskytla 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.

20 Příklad 4

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

- 25 a) (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indazol-3-ylmethyl)akrylamid
- EDC (230 mg, 1,2 mmol) byl přidán do roztoku kyseliny (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylové (164 mg, 1,0 mmol), 1-methyl-3-(methylaminomethyl)-1H-indazolu (210 mg, 1,2 mmol), HOBt.H₂O (162 mg, 1,2 mmol) a Et₃N (0,28 ml, 2,0 mmol) v bezvodém DMF (5 ml) při teplotě okolí. Po uplynutí 18 hodin byla směs koncentrována. Mžíková chromatografie na silikagelu (5 % EtOH/EtOAc) poskytla 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)⁺.

35

Příklad 5

- 40 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

- 45 EDC (230 mg, 1,2 mmol) 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 mmol), 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu (209 mg, 1,2 mmol), HOBt.H₂O (162 mg, 1,2 mmol) a Et₃N (0,21 ml, 1,5 mmol) v bezvodém DMF (5 ml) při teplotě okolí. Po uplynutí 18 hodin byla směs koncentrována. Mžíková chromatografie na silikagelu (5 % EtOH/EtOAc) poskytla 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), 4,11 (bs, 2 H), 3,72 (bs, 3 H), 3,67 (bs, 2 H), 3,08 (s, 3 H); pro minoritní rotamer 5 6,15 (s, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 2,96 (s, 3 H). MS (ES) m/e 363 (M+H)⁺.
- 50

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

5

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

10

EDC (203 mg, 1,06 mmol) byl při teplotě okolí přidán do roztoku kyseliny (E)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylové (180 mg, 0,88 mmol), 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu (185 mg, 1,06 mmol), HOBt.H₂O (143 mg, 1,06 mmol) a Et₃N (0,31 ml, 2,2 mmol) v bezvodém DMF (5 ml). Po uplynutí 18 hodin byla směs koncentrována. Mžíková chromatografie na silikagelu (10 % EtOH/EtOAc) poskytla sloučeninu z názvu (222 mg, 70 %) ve formě žluté pevné látky: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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 rotamer δ 6,16 (s, 1 H), 5,00 (s, 2 H). MS (ES) m/e 361 (M+H)+.

15

Příklad 7

20

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

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

25

EDC (230 mg, 1,2 mmol) byl při teplotě okolí přidán do roztoku kyseliny (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylové (164 mg, 1,0 mmol), 2-(methylaminomethyl)thieno[2,3-b]thiofenu (220 mg, 1,2 mmol), HOBt.H₂O (162 mg, 1,2 mmol) a Et₃N (0,35 ml, 2,5 mmol) v bezvodém DMF (5 ml). Po uplynutí 18 hodin byla směs koncentrována. Mžíková chromatografie na silikagelu (5 % EtOH/EtOAc) poskytla sloučeninu z názvu (138 mg, 42 %) ve formě okrové pevné látky: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,15 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,84 (bs, 1 H), 7,5 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 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 rotamer δ 5,00 (s, 2 H), 2,95 (s, 3 H). MS (ES) m/e 330 (M+H)+.

30

35

Příklad 8

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

40

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

45

EDC (230 mg, 1,2 mmol) byl při teplotě okolí přidán do roztoku kyseliny (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylové (164 mg, 1,0 mmol), 2-(methylaminomethyl)thieno[3,2-b]thiofenu (220 mg, 1,2 mmol), HOBt.H₂O (162 mg, 1,2 mmol) a Et₃N (0,35 ml, 2,5 mmol) v bezvodém DMF (5 ml). Po uplynutí 18 hodin byla směs zředěna H₂O a extrahována EtOAc (3x). Zkombinované organické vrstvy byly sušeny (MgSO₄) a koncentrovány. Pevná látka byla vzata do směsi 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 okrové 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 rotamer δ 5,00 (s, 2 H), 2,95 (s, 3 H). MS (ES) m/e 330 (M+H)+.

50

Příklad 9

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

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

EDC (230 mg, 1,2 mmol) byl přidán při teplotě okolí do roztoku kyseliny (E)-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyrid-6-yl)akrylové (189 mg, 1,0 mmol), 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu (209 mg, 1,2 mmol), HOBT.H₂O (162 mg, 1,2 mmol) a Et₃N (0,28 ml, 2,0 mmol) v bezvodém DMF (5 ml). Po uplynutí 18 hodin byla směs zředěna H₂O. Sloučenina z názvu (193 mg, 56 %) byla izolována 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 rotamer 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-aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(6-methyl-6H-thieno[2,3-b]pyrrol-5-yl-methyl)akrylamidu

a) (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(6-methyl-6H-inden-5-ylmethyl)akrylamid

EDC (132 mg, 0,69 mmol) byl při teplotě okolí přidán do roztoku kyseliny (E)-3-(6-amino-pyrid-3-yl)akrylové (95 mg, 0,58 mmol), 6-methyl-5-(methylaminomethyl)-6H-thieno[2,3-b]-pyrrolu (142 mg, 0,69 mmol), HOBT.H₂O (93 mg, 0,69 mmol) a Et₃N (0,16 ml, 1,16 mmol) v bezvodém DMF (3 ml). Po uplynutí 18 hodin byla směs zředěna H₂O a extrahována EtOAc (3x). Zkombinované organické vrstvy byly sušeny (MgSO₄) a koncentrovány. Zbytek byl vzat do MeOH a izolován 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 rotamer 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

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím kyseliny (E)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)akrylové (0,50 g, 3,0 mmol) namísto (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylové kyseliny, byla připravena sloučenina z názvu (0,86 g, 89 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 322 (M+H)⁺.

Příklad 12

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

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 2-(methylaminomethyl)benzo[b]-thiofenu (0,47 g, 2,68 mmol) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indolu, byla připravena sloučenina z názvu (0,71 g, 91 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 324 (M+H)⁺.

Příklad 13

Příprava (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-2-buten-
amidu

5

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-2-methyl-
akrylové kyseliny (0,40 g, 2,24 mmol) namísto (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylové kyseliny,
byla připravena sloučenina z názvu (0,65 g, 87 %) ve formě bělavé pevné látky:
MS (ES) m/e 335 (M+H)+.

10

Příklad 14

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

15

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

20

Příklad 15

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

25

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

30

Příklad 16

Příprava (E)-3-[(6-acetylamino)pyrid-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-
akrylamidu

35

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

45

Příklad 17

Příprava (E)-3-(6-amino-5-methylpyrid-3-yl)-N-(benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-N-methyl-
akrylamidu

50

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-(6-amino-5-methylpyrid-3-yl)-
akrylové kyseliny (0,40 g, 2,24 mmol) namísto (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylové kyseliny
a s použitím 2-(methylaminomethyl)benzo[b]thiofenu (0,44 g, 2,47 mmol) namísto 1-methyl-2-

(methylaminomethyl)indolu, byla připravena sloučenina z názvu (0,69 g, 91 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 338 (M+H)+.

5 Příklad 18

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

10 Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-(6-amino-5-methylpyrid-3-yl)-akrylové kyseliny (0,40 g, 2,24 mmol) namísto (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylové kyseliny a s použitím 2-(methylaminomethyl)naftalenu (0,42 g, 2,47 mmol) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indolu, byla připravena sloučenina z názvu (0,65 g, 87 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 332 (M+H)+.

15

Příklad 19

Příprava (E)-3-[(6-acetylamino-5-methylpyrid-3-yl)]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

20

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

25

Příklad 20

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

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

35

Příklad 21

40

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

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

45

Do roztoku 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indolu (0,78 g, 4,5 mmol) z Přípravy 1 a triethylaminu (1,4 ml, 10,0 mmol) v CH₂Cl₂ (50 ml) byl při teplotě 5 °C přidán akryloylchlorid (0,41 ml, 4,95 mmol). 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.

50

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

Způsobem popsaným v Přípravě 2 (a), ale s použitím N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-yl-methyl)akrylamidu (0,90 g, 3,96 mmol) namísto benzyl akrylátu a s použitím 6-brom-3,4-dihydro-1H-1,8-naftiridin-2-onu (0,60 g, 2,64 mmol) namísto 2-amino-5-brompyridinu, byla připravena sloučenina z názvu (0,85 g, 86 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 375 (M+H)+.

Příklad 22

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

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-[6-amino-5-[(2-hydroxyethylamino)karbonyl]pyrid-3-yl]akrylové kyseliny (1,35 g, 5,4 mmol) namísto (E)-3-(6-amino-pyrid-3-yl)akrylové kyseliny, byla připravena sloučenina z názvu (1,95 g, 89 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 408 (M+H)+.

Příklad 23

Příprava (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-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-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid

Do roztoku 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indolu (0,96 g, 5,5 mmol) z Přípravy 1 a triethylaminu (1,54 ml, 11,0 mmol) v CH₂Cl₂ (50 ml) byl při teplotě 5 °C přidán akryloylchlorid (0,48 ml, 6,0 mmol). 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.

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

Způsobem popsaným v Přípravě 2 (a), ale s použitím N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-yl-methyl)akrylamidu (1,25 g, 5,5 mmol) namísto benzylakrylátu a s použitím 6-brom-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-onu (0,80 g, 3,3 mmol) namísto 2-amino-5-brompyridinu, byla připravena sloučenina z názvu (0,62 g, 49 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 390 (M+H)+.

Příklad 24 - 25

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

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 4-methyl-5-(methylaminomethyl)-4H-thieno[3,2-b]pyrrolu (0,60 g, 3,3 mmol) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indolu, byla připravena sloučenina z názvu (0,90 g, 92 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 327 (M+H)+.

Příklad 26

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

5 EDC (0,383 g, 2,0 mmol) byl při teplotě okolí přidán do roztoku kyseliny (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylové (0,328 g, 2,0 mmol), hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu (0,420 g, 2,0 mmol), HOBt.H₂O (0,306 g, 2,0 mmol) a triethylaminu (0,57 ml, 4,0 mmol) v bezvodém DMF (18 ml). Reakční směs byla míchána přes noc a koncentrována ve vakuu.
10 Zbytek byl zředěn 5% NaHCO₃ a extrahován CH₂Cl₂. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem a sušeny nad MgSO₄. Mžiková chromatografie na silikagelu (3 % MeOH/CH₂Cl₂) poskytla 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.

15

Příklad 27

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

20

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 26, ale s použitím hydrochloridu 2-(methylaminomethyl)indenu namísto hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu, byla získána sloučenina z názvu (0,23 g, 38 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 306,2 (M+H)⁺.
25 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.

25

Příklad 28

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

30

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, byla získána sloučenina z názvu (0,115 g, 68 %) ve formě bělavé pevné látky:
35 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.

35

Příklad 29

Příprava (E)-3-[(6-acetylamino)pyrid-3-yl]-N-methyl-N-(3-methyl-1H-inden-2-ylmethyl)-akrylamidu

40

45 Do roztoku (E)-3-[6-aminopyrid-3-yl]-N-methyl-N-(3-methyl-1H-inden-2-ylmethyl)akrylamidu (0,159 g, 0,5 mmol) z Příkladu 26 v bezvodém THF (20 ml) byl přidán NaHCO₃ (0,126 g, 1,5 mmol) následovaný acetanhydridem (0,153 g, 0,15 mmol). Směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 40 hodin, potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozdělen mezi H₂O a EtOAc a organická vrstva byla sušena nad MgSO₄, filtrována a koncentrována. Zbytek byl
50 triturován 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 C₂₂H₂₃N₃O₂ · 0,25 H₂O: C, 72,20; H, 6,47; N, 11,47. Nalezeno: C, 72,42; H, 6,45; N, 11,07.

50

Příklad 30

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

- 5 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, byla získána sloučenina z názvu (0,088 g, 52,7 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 335,2 (M+H)⁺. Analýza: Vypočteno pro C₂₀H₂₂N₄O · 0,125 H₂O: C, 71,35; H, 5,66; N, 16,64. Nalezeno: C, 71,23; H, 6,65; N, 16,67.

Příklad 31

- 15 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

- 20 Do roztoku hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu (0,132 g, 0,63 mmol) z Přípravy 19 a triethylaminu (0,19 g, 1,89 mmol) v CH₂Cl₂ (6 ml) byl při teplotě 0 °C přidán roztok akryloylchloridu (0,06 ml, 0,7 mmol) v CH₂Cl₂ (2 ml). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny, potom byla vlita do vody. Vrstvy byly separovány a organická vrstva byla promývána solným roztokem, sušena nad MgSO₄ a koncentrována ve vakuu pro získání sloučeniny z názvu (0,145 g, kvantitativní výtěžek) ve formě olej ovité pevné látky: MS (ES) m/e 228,2 (M+H)⁺.

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

- 30 Ke směsi 6-brom-3,4-dihydro-1H-1,8-naftyridin-2-onu (0,096 g, 0,42 mmol) z Přípravy 15 a N-methyl-N-(3-methyl-1H-inden-2-ylmethyl)akrylamidu (0,141 g, 0,62 mmol) v propionitrilu (10 ml) byly přidány (i-Pr)₂NEt (0,15 ml, 0,08 mmol), octan palladnatý (0,014 g, 0,062 mmol) a (o-tolyl)₃P (0,025 g, 0,08 mmol) a výsledná směs byla zahřívána opatrně na teplotu zpětného toku. Po uplynutí 18 hodin byla reakční směs ochlazena, filtrována přes vrstvu Celitu® a koncentrována. Mžiková chromatografie na silikagelu (2 % MeOH/CH₂Cl₂) poskytla sloučeninu z názvu (0,06 g, 41 %) ve formě sklovité pevné látky: MS (ES) m/e 374,2 (M+H)⁺. Analýza: Vypočteno pro C₂₃H₂₃N₃O₂ · 1,25 H₂O: C, 69,76; H, 6,41; N, 10,61. Nalezeno: C, 69,86; H, 6,67; N, 10,51.

Příklad 32

Příprava (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-N-propylakrylamidu

- 45 Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 1-methyl-2-(propylaminomethyl)-1H-indolu (0,2 g, 1 mmol) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu (0,14 g, 40 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 349 (M+H)⁺.

Příklad 33

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

55

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 5-fluor-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu (0,192 g, 1 mmol) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu (0,1 g, 30 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 339 (M+H)+.

5

Příklad 34

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

10

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím hydrochloridu N-methyl-1-(methylaminomethyl)naftalenu (0,2 g, 1 mmol) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu (0,09 g, 28 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 318 (M+H)+.

15

Příklad 35

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

20

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 2-(methylaminomethyl)benzofuranu (0,17 g, 1,1 mmol) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu (0,10 g, 30 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 308 (M+H)+.

25

Příklad 36

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

30

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-[6-(methylamino)pyrid-3-yl]-akrylové kyseliny (0,15 g, 0,84 mmol) namísto (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylové kyseliny, byla připravena sloučenina z názvu (0,1 g, 37 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 335 (M+H)+.

35

Příklad 37

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

40

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-[6-(dimethylamino)pyrid-3-yl]-akrylové kyseliny (0,20 g, 1,0 mmol) namísto (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylové kyseliny, byla připravena sloučenina z názvu (0,22 g, 63 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 349 (M+H)+.

45

Příklad 38

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

50

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 2-(cyklopropylamino)-1-methyl-1H-indolu (0,22 g, 1,1 mmol) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu (0,154 g, 53 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 347 (M+H)+.

55

Příklad 39

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

- 5 Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 3-(methylaminomethyl)chinolinu (0,172 g, 1 mmol) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu (0,100 g, 31 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 319 (M+H)+.

10 Příklad 40

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

- 15 Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-(6-methylpyrid-3-yl)akrylové kyseliny (0,18 g, 1,1 mmol) namísto (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylové kyseliny, byla připravena sloučenina z názvu (0,11 g, 31 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 320 (M+H)+.

20

Příklad 41

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

25

- Do roztoku (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-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-dimethoxypropan (0,05 ml, 0,37 mmol). Po uplynutí 18 hodin při teplotě okolí byla reakce ukončena, jak bylo určeno TLC analýzou. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek bylo čištěn preparativní HPLC s reverzními 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 rotamer 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-aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid (68 mg).

40

Příklad 42

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

- EDC (0,30 g, 1,58 mmol) byl při teplotě okolí přidán do roztoku kyseliny 3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylové (0,26 g, 1,58 mmol), 2-(methylaminomethyl)-1H-indolu (0,23 g, 1,43 mmol), HOBt.H₂O (0,21 g, 1,58 mmol) a diisopropylethylaminu (0,51 ml, 2,86 mmol) v DMF (20 ml). Reakční směs byla míchána přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem a sušeny nad Na₂SO₄. Mžiková chromatografie na silikagelu (10 % MeOH/CHCl₃) poskytla 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-aminopyrid-3-yl)-N-(1-ethyl-1H-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

- 5 EDC (0,84 g, 4,38 mmol) byl přidán při teplotě okolí do roztoku kyseliny 3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylové (0,72 g, 4,38 mmol), 1-ethyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu (0,75 g, 3,98 mmol), HOBt.H₂O (0,59 g, 4,38 mmol) a diisopropylethylaminu (1,40 ml, 7,96 mmol) v DMF (30 ml). Reakční směs byla míchána přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Zkombinované organické extrakty byly
10 promývány solným roztokem a sušeny nad Na₂SO₄. Mžiková chromatografie na silikagelu (5 % MeOH/CHCl₃) poskytla sloučeninu z názvu (0,40 g, 30 %) ve formě světle okrové pevné látky: MS (ES) m/e 335 (M+H)+.

15 Příklad 44

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

- 20 EDC (0,35 g, 1,89 mmol) byl přidán při teplotě okolí do roztoku kyseliny 3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylové (0,31 g, 1,89 mmol), 1-methyl-3-(methylaminomethyl)-1H-indolu (0,30 g, 1,72 mmol), HOBt.H₂O (0,24 g, 1,89 mmol) a diisopropylethylaminu (0,60 ml, 3,44 mmol) v DMF (20 ml). Reakční směs byla míchána přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Zkombinované organické extrakty byly
25 promývány solným roztokem a sušeny nad Na₂SO₄. Mžiková chromatografie na silikagelu (5 % MeOH/CHCl₃) poskytla sloučeninu z názvu (0,30 g, 55 %) ve formě světle žluté pevné látky: MS (ES) m/e 321 (M+H)+.

30 Příklad 45

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

- 35 Krotonanhydrid (0,29 ml, 1,96 mmol) byl při teplotě okolí přidán do roztoku (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (0,16 g, 0,49 mmol) a hydrogenuhlčitanu sodného (0,20 g, 2,45 mmol) v THF (30 ml) a reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku pod dusíkovou atmosférou. Po uplynutí 48 hodin byla reakční směs koncentrována ve vakuu a zbytek byl zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Zkombinované
40 extrakty byly sušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány ve vakuu pro získání sloučeniny z názvu (0,10 g, 53 %) ve formě okrové pevné látky: MS (ES) m/e 389 (M+H)+.

Příklad 46

45

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

- Anhydrid kyseliny fталové (0,81 g, 5,48 mmol) byl při teplotě okolí přidán do roztoku
50 (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (0,44 g, 1,37 mmol) a hydrogenuhlčitanu sodného (0,58 g, 6,85 mmol) v THF (70 ml) a reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku pod dusíkovou atmosférou. Po uplynutí 48 hodin byla reakční směs koncentrována ve vakuu a zbytek byl čištěn mžikovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát). Sloučenina z názvu (0,21 g, 33 %) byla získána ve formě bílé pevné látky:
55 MS (ES) m/e 451 (M+H)+.

Příklad 47

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

Anhydrid kyseliny ftalové (0,81 g, 5,48 mmol) byl při teplotě okolí přidán do roztoku (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (0,44 g, 1,37 mmol) a hydrogenuhličitanu sodného (0,58 g, 6,85 mmol) v THF (70 ml) a reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku pod dusíkovou atmosférou. Po uplynutí 48 hodin byla reakční směs koncentrována ve vakuu a zbytek byl zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Zkombinované extrakty byly sušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (10 % MeOH/CHCl₃) poskytla 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-1H-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(propionylamino)pyrid-3-yl]akrylamidu

Anhydrid kyseliny propionové (0,90 ml, 7,04 mmol) byl při teplotě okolí přidán do roztoku (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (0,56 g, 1,76 mmol) a hydrogenuhličitanu sodného (0,74 g, 8,8 mmol) v THF (40 ml) a reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku pod dusíkovou atmosférou. Po uplynutí 48 hodin byla reakční směs koncentrována ve vakuu a zbytek byl zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Zkombinované extrakty byly sušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (ethylacetát) poskytla 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)pyrid-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Ethylisokyanatan (0,13 ml, 1,68 mmol) byl přidán při teplotě okolí do roztoku (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (0,27 g, 0,84 mmol) a triethylaminu (0,29 ml, 2,1 mmol) v DMF (30 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 6 dní, potom byla koncentrována ve vakuu a zbytek byl zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem, sušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (ethylacetát) poskytla 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-1H-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(3-methylureido)pyrid-3-yl]akrylamidu

Methylisokyanatan (0,18 ml, 3,05 mmol) byl při teplotě okolí přidán do roztoku (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (0,20 g, 0,61 mmol) a triethylaminu (0,17 ml, 1,22 mmol) v DMF (20 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 5 dní, potom byla koncentrována ve vakuu a zbytek byl zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem,

sušeny nad Na_2SO_4 a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (ethylacetát) poskytla sloučeninu z názvu (0,10 g, 43 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 378 (M+H)+.

5

Příklad 51

Příprava (E)-3-[6-(1,8-acetylamino)pyrid-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-3-yl-methyl)akrylamidu

10

Acetanhydrid (0,12 ml, 1,24 mmol) byl při teplotě okolí přidán do roztoku (E)-3-(6-amino-pyrid-3-yl)-N-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamidu (0,10 g, 0,31 mmol) a hydrogenuhličitanu sodného (0,13 g, 1,55 mmol) v THF (20 ml) a reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku pod dusíkovou atmosférou. Po uplynutí 48 hodin byla reakční směs koncentrována ve vakuu a zbytek byl zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Zkombinované extrakty byly sušeny nad Na_2SO_4 a koncentrovány. Mžiková chromatografie na silikagelu (ethylacetát) poskytla sloučeninu z názvu (50 mg, 45 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 363 (M+H)+.

20

Příklad 52

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

25

Do míchaného roztoku HCl soli kyseliny (E)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-methylakrylové (0,5 g, 2,3 mmol) v bezvodé směsi 1:1 DMF: CH_2Cl_2 (30 ml) byly při teplotě okolí přidány 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indol (0,42 g, 2,4 mmol), HOBt. H_2O (0,32 g, 2,4 mmol), Et_3N (0,66 ml, 4,7 mmol) a EDC (0,46 g, 2,4 mmol). Po ukončení míchání po dobu 24 hodin byla reakční směs koncentrována do sucha. Zbytek byl vzat do ethylacetátu a roztok byl promýván H_2O , sušen (Na_2SO_4) a koncentrován ve vakuu. Mžiková chromatografie na silikagelu (4 % methanol/ CHCl_3) následovaná tritrací směsí ethylacetát/hexan poskytla sloučeninu z názvu (0,55 g, 75 %) ve formě bělavé pevné látky: LCMS (ES) m/e 335,2 (M+H)+; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

35

Příklad 53

40

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

45

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 52, ale s použitím HCl soli 2-(6-aminopyrid-3-yl-methyl)akrylové kyseliny (0,50 g, 2,3 mmol) namísto HCl soli (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-2-methylakrylové kyseliny, byla po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu (4 % methanol/ CHCl_3) připravena sloučenina z názvu (0,55 g, 75 %) ve formě bělavé pevné látky: LCMS (ES) m/e 335,2 (M+H)+; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

50

Příklad 54

Příprava (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(naftalen-2-ylmethyl)akrylamidu

Do míchaného roztoku kyseliny (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylové (0,30 g, 1,8 mmol) v 1:1 směsi DMF:CH₂Cl₂ (25 ml) byly přidány 2-(methylaminomethyl)naftalen (0,34 g, 2 mmol), HOBt.H₂O (0,27 g, 2 mmol), Et₃N (0,28 ml, 2 mmol) a EDC (0,38 g, 2 mmol). Po ukončení míchání při teplotě okolí po dobu 16 hodin Reakční směs byla koncentrována ve vakuu. Residuum bylo vzato do ethylacetátu a roztok byl promýván H₂O, sušen (Na₂SO₄) a koncentrován do sucha. Přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu (4 % methanol/CHCl₃), triturace směsí 1:1 ethylacetát:hexan, filtrace a sušení ve vakuu poskytly 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-methylpyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Do míchaného roztoku HCl soli kyseliny (E)-3-(6-amino-4-methylpyrid-3-yl)akrylové (0,70 g, 3,3 mmol) ve směsi 1:1 DMF:CH₂Cl₂ (30 ml) byly přidány Et₃N (0,42 ml, 3 mmol), 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indol (0,50 g, 2,9 mmol), HOBt.H₂O (0,41 g, 3 mmol) a DCC (0,70 g, 3 mmol). Po ukončení míchání při teplotě okolí po dobu 16 hodin byla reakční směs koncentrována ve vakuu. Zbytek byl vzat do ethylacetátu a filtrován. Filtrát byl promýván 1,0N Na₂CO₃ potom solným roztokem, sušen (Na₂SO₄) a koncentrován ve vakuu. Přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu (4 % methanol/CHCl₃) poskytlo 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-aminopyrid-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 mmol) ve směsi 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (25 ml) byly přidány kyselina (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylová (0,50 g, 3 mmol), HOBt.H₂O (0,43 g, 3,2 mmol) a DCC (0,66 g, 3,2 mmol). Po ukončení míchání při teplotě okolí po dobu 16 hodin byla reakční směs koncentrována ve vakuu. Přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu (3 % methanol/CHCl₃) poskytla 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-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]-1,3-oxazin-6-yl)akrylamidu

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

Do míchaného roztoku 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu (1,0 g, 5,7 mmol) z Přípravy 1 a Et₃N (0,9 ml, 6,4 mmol) v CH₂Cl₂ (50 ml) byl při teplotě 0 °C v průběhu 5 minut přidán po kapkách akryloylchlorid (0,51 ml, 6 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny, potom byla vylita 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) $R_f=0,31$.

5 b) (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]-1,3-oxazin-6-yl)akrylamid

Do míchaného roztoku N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu (1,19 g, 5,2 mmol) v propionitrilu (50 ml) byly přidány 6-brom-2-oxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]-1,3-oxazin (1,1 g, 4,9 mmol), DIEA (1,75 ml, 10 mmol), octan palladnatý (112 mg, 0,5 mmol) a tri-o-tolyfosfin (304 mg, 1,0 mmol). Reakční směs byla propláchnuta argonem a zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 16 hodin, potom byla ochlazená na teplotu okolí a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl vzat do CHCl_3 a roztok byl filtrován přes vrstvu silikagelu (3 % methanol/ CHCl_3). Filtrát byl koncentrován a zbytek byl triturován s ethylacetátem, izolován vakuovou filtrací a sušen ve vakuu, čímž byla získána sloučenina z názvu (1,02 g, 55 %) ve formě bělavé pevné látky: LCMS (ES) m/e 377,4 (M+H)+.

Příklad 58

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

a) N-(1,3-Dimethyl-1H-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid

25 Do míchaného roztoku 1,3-dimethyl-2-(methylaminomethyl)indolu (1,5 g, 8 mmol) z Přípravy 40 a Et_3N (1,12 ml, 8 mmol) v CH_2Cl_2 (75 ml) byl při teplotě 0 °C přidán po kapkách v průběhu 5 minut akryloylchlorid (0,65 ml, 8 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny a potom byla vylita 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) $R_f=0,41$.

35 b) (E)-N-(1,3-Dimethyl-1H-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-1H-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu (1,7 g, 7 mmol) v propionitrilu (50 ml) byly přidány 6-brom-3,4-dihydro-1H-1,8-naftyridin-2-on (1,16 g, 5,1 mmol), DIEA (1,8 ml, 10,3 mmol), octan palladnatý (112 mg, 0,5 mmol) a tri-o-tolyfosfin (304 mg, 1,0 mmol). Reakční směs byla propláchnuta argonem a zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 16 hodin. Potom byla ochlazená na teplotu okolí a koncentrována ve vakuu. Přechištění mžikovou chromatografií na silikagelu (5 % methanol/ CHCl_3), trituration s ethylacetátem, filtrace a sušení ve vakuu poskytly 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-aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(3-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-akrylamidu

50 Do míchaného roztoku 3-methyl-2-(methylaminomethyl)-benzo[b]thiofenu (0,30 g, 1,6 mmol) ve směsi 1:1 DMF: CH_2Cl_2 byly přidány kyselina (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylová (0,33 g, 2 mmol), HOBt. H_2O (0,27 g, 2 mmol) a DCC (0,41 g, 2 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin, potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl vzat do CHCl_3 , promýván H_2O , sušen (Na_2SO_4) a koncentrován. Přechištění mžikovou chromatografií na silikagelu (4 %

methanol/ CHCl_3) poskytlo sloučeninu z názvu (0,39 g, 72 %) ve formě bledě žluté pevné látky: LCMS (ES) m/e 338,2 (M+H)+.

5 **Příklad 60**

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

- 10 Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím (E)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)akrylové kyseliny (1,49 g, 7,1 mmol) namísto (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylové kyseliny a s použitím 2-(methylaminomethyl)thieno[2,3-b]thiofenu (1,38 g, 7,8 mmol) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indolu, byla připravena sloučenina z názvu (2,04 g, 89 %) ve formě žluté pevné látky: MS (ES) m/e 325 (M+H)+.

15

Příklad 61

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

- 25 Způsobem, který byl popsán v Příkladu 31, ale s použitím 1-methyl-3-(methylaminomethyl)indolu (1,96 g, 8,6 mmol) namísto hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu a s použitím 2-amino-5-brompyrimidinu (1,0 g, 5,75 mmol) namísto 6-brom-3,4-dihydro-1H-1,8-naftyridin-2-onu, byla připravena sloučenina z názvu (1,44 g, 78 %) ve formě žluté pevné látky: MS (ES) m/e 322 (M+H)+.

Příklad 62

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

- 35 Způsobem, který byl popsán v Příkladu 31, ale s použitím 1-methyl-3-(methylaminomethyl)indolu (0,75 g, 3,3 mmol) namísto hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu, byla připravena sloučenina z názvu (0,59 g, 72 %) ve formě světle žluté pevné látky: MS (ES) m/e 375 (M+H)+.

40 **Příklad 63**

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

- 45 Způsobem, který byl popsán v Příkladu 31, ale s použitím 2-amino-5-brompyrimidinu (0,32 g, 1,84 mmol) namísto 6-brom-3,4-dihydro-1H-1,8-naftyridin-2-onu, byla připravena sloučenina z názvu (0,47 g, 80 %) ve formě světle žluté pevné látky: MS (ES) m/e 321 (M+H)+.

50 **Příklad 64**

Příprava (E)-3-[2-(acetylamino)pyrimidin-5-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamidu

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 31, ale s použitím 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-indolu (1,45 g, 8,33 mmol) namísto hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu a s použitím 2-acetylamino-5-brompyrimidinu (1,20 g, 5,55 mmol) namísto 6-brom-3,4-dihydro-1H-1,8-naftyridin-2-onu, byla připravena sloučenina z názvu (2,38 g, 43 %) ve formě žluté pevné látky: MS (ES) m/e 364 (M+H)+.

Příklad 65

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

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 2-methyl-3-(methylaminomethyl)-indolu (0,45 g, 2,58 mmol) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)indolu, byla připravena sloučenina z názvu (0,68 g, 90 %) 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-1H-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 31, ale s použitím 1,2-dimethyl-3-(methylaminomethyl)indolu (1,62 g, 8,62 mmol) namísto hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu a s použitím 2-amino-5-brompyrimidinu (1,00 g, 5,75 mmol) namísto 6-brom-3,4-dihydro-1H-1,8-naftyridin-2-onu, byla připravena sloučenina z názvu (1,33 g, 69 %) ve formě žluté pevné látky: MS (ES) m/e 336 (M+H)+.

Příklad 67

Příprava (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)akrylamidu

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 31, ale s použitím 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-indolu (1,17 g, 6,75 mmol) namísto hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu a s použitím 5-brom-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-onu (1,03 g, 4,50 mmol) namísto 6-brom-3,4-dihydro-1H-1,8-naftyridin-2-onu, byla připravena sloučenina z názvu (0,90 g, 53 %) ve formě světle žluté pevné látky: MS (ES) m/e 377 (M+H)+.

Příklad 68

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

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 31, ale s použitím 2-methyl-3-(methylaminomethyl)-indolu (1,40 g, 8,00 mmol) namísto hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu, byla připravena sloučenina z názvu (1,30 g, 65 %) ve formě světle žluté pevné látky: MS (ES) m/e 376 (M+H)+.

Příklad 69

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

5

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 31, ale s použitím 1-methyl-3-(methylaminomethyl)-indolu (0,38 g, 2,20 mmol) namísto hydrochloridu 3-methyl-2-(methylaminomethyl)indenu a s použitím 5-brom-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-onu (0,32 g, 1,40 mmol) namísto 6-brom-3,4-dihydro-1H-1,8-naftyridin-2-onu, byla připravena sloučenina z názvu (0,26 g, 50 %) ve formě světle žluté pevné látky: MS (ES) m/e 377 (M+H)+.

10

Příklad 70

15 Příprava (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-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-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamidu (0,15 g, 0,40 mmol) v dioxanu byl při teplotě okolí přidán Pd(OH)₂. Baňka byla uzavřena septem, kterým byl připojen balón obsahující vodík (101,325 kPa [1 atm]). Reakční směs byla míchána při teplotě okolí přes noc a potom filtrována přes vrstvu Celitu[®], která byla promyta 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)+.

20

25

Příklad 71

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

30

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-6-methoxy-1H-indolu namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu (50 %) 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.

35

Příklad 72

40 Příprava (E)-3-(7-aminopyrid-3-yl)-N-(1,7-dimethyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 1,7-dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1H-indolu namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu (50 %) ve formě světle žluté pevné látky: MS (ES) m/e 335,2 (M+H)+. Analýza: Vypočteno pro C₂₀H₂₂N₄O₂·0,5 H₂O: C, 69,99; H, 6,76; N, 16,31. Nalezeno: C, 70,02; H, 6,59; N, 16,43.

45

50 Příklad 73

Příprava (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-N-(1,5-dimethyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 1,5-dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1H-indolu namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu (33 %) ve formě světle žluté pevné látky: MS (ES) m/e 335,2 (M+H)⁺. Anal. Vypočteno pro C₂₀H₂₂N₄O₂.H₂O: 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-aminopyrid-3-yl)-N-(1,6-dimethyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 1,6-dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1H-indolu namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu (33 %) ve formě světlé okrové pevné látky: MS (ES) m/e 335,2 (M+H)⁺. Analýza: Vypočteno pro C₂₀H₂₂N₄O₂.0,375 H₂O: 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-aminopyrid-3-yl)-N-(1-benzyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

EDC (0,42 g, 2,20 mmol) byl při teplotě okolí přidán do roztoku kyseliny 3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylové (0,36 g, 2,20 mmol), 1-benzyl-3-(methylaminomethyl)-1H-indolu (0,50 g, 2,00 mmol), HOBt.H₂O (0,30 g, 2,20 mmol) a diisopropylethylaminu (0,70 ml, 4,00 mmol) v DMF (30 ml). Reakční směs byla míchána přes noc, potom byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Zkombinované organické extrakty byly promývány solným roztokem a sušeny nad Na₂SO₄. Mžiková chromatografie na silikagelu (10 % MeOH/CHCl₃) poskytla 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)pyrid-3-yl]-akrylamidu

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

Do míchaného roztoku 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu (1,5 g, 8,6 mmol) a Et₃N (1,35 ml, 9,6 mmol) v CH₂Cl₂ (75 ml) byl při teplotě 0 °C přidán po kapkách v průběhu 5 minut akryloylchlorid (0,77 ml, 9,5 mmol). Po uplynutí 2 hodin byla reakční směs promývána studenou H₂O, solným roztokem, sušena (MgSO₄) a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl použit bez dalšího čištění.

b) (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(fenylamino)pyrid-3-yl]akrylamid

N-Methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid (z Příkladu 76 (a)) byl vzat do propionitrilu (50 ml). Do tohoto roztoku byly přidány za míchání 2-fenylamino-5-brompyridin (1,3 g, 5,2 mmol), DIEA (1,8 ml, 10 mmol), Pd(OAc)₂ (112 mg, 0,5 mmol) a P(o-tol)₃ (304 mg, 1,0 mmol). Reakční směs byla propláchnuta argonem a potom míchána při teplotě 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 chromatografií na silikagelu (50 až 70 % EtOAc/CHCl₃) zanechala zbytek, který byl triturován směsí EtOAc/petrolether. Filtrace a sušení ve vakuu poskytly sloučeninu z názvu (1,42 g, 69 %) ve formě bělavého prášku: MS (ES) m/e 396,20 (M+H)+.

5

Příklad 77

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

10

Do míchaného roztoku 1,2-dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1H-indolu (0,8 g, 4,2 mmol) ve směsi 1:1 DMF:CH₂Cl₂ (30 ml) byly při teplotě okolí přidány kyselina (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)akrylová (0,7 g, 4,3 mmol.), Et₃N (0,61 ml; 4,3 mmol.), HOBt.H₂O (0,58 g, 4,3 mmol) a EDC (0,83 g, 4,3 mmol). Po uplynutí 16 hodin byla reakční směs koncentrována ve vakuu a zbytek byl vzat do EtOAc (100 ml). Roztok byl promýván 1,0N Na₂CO₃ (100 ml) potom solným roztokem, sušen (Na₂SO₄) a koncentrován. Přechištění mžikovou chromatografií na silikagelu (4 % MeOH/CHCl₃) následované triturací směsí 1:1 Et₂O:petrolether a sušením ve vakuu poskytly sloučeninu z názvu (1,36 g, 97 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 335,2 (M+H)+.

20

Příklad 78

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

25

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 77, ale s použitím 3-(methylaminomethyl)benzo[b]thiofenu (0,75 g, 4,2 mmol) namísto 1,2-dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu (1,05 g, 83 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 324,2 (M+H)+.

30

Příklad 79

Příprava (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(pyrid-2-ylamino)pyrid-3-yl]akrylamidu

35

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 76 (a) a (b), ale s použitím 5-brom-2,2'-dipyridylaminu (1,3 g, 5,2 mmol) namísto 2-fenylamino-5-brompyridinu, byla připravena sloučenina z názvu (1,54 g, 75 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 398,2 (M+H)+.

40

Příklad 80

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

45

a) N-Methyl-N-(1,2-dimethyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 76 (a), ale s použitím 1,2-dimethyl-3(methylaminomethyl)-1H-indolu (1,5 g, 8 mmol) namísto 1-methyl-2(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu a použita bez dalšího čištění.

50

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

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 76 (b), ale s použitím 6-brom-3,4-dihydro-1H-1,8-naftyridin-2-onu (13 g, 5,7 mmol) namísto 2-fenylamino-5-brompyridinu, byla připravena sloučenina z názvu (0,57 g, 26 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 389,19 (M+H)+.

5

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

10

a) N-Methyl-N-(3-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)akrylamid

15

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 76 (a), ale s použitím 2-(methylaminomethyl)-3-methylbenzo[b]thiofenu (1,53 g, 8 mmol) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu 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

20

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 76 (b), ale s použitím 6-brom-3,4-dihydro-1H-1,8-naftyridin-2-onu (1,3 g, 5,7 mmol) namísto 2-fenylamino-5-brompyridinu, byla připravena sloučenina z názvu (0,85 g, 33 %) ve formě bělavé pevné látky: MS (ES) m/e 392,2 (M+H)+.

25

Příklad 82

Příprava (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-N-methyl-(2-methylbenzo[b]thiofen-3-ylmethyl)akrylamidu

30

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 77, ale s použitím 2-methyl-3-(methylaminomethyl)-benzo[b]thiofenu (1,2 g, 6,1 mmol) namísto 1,2-dimethyl-3-(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu (1,22 g, 59 %) ve formě světle žluté pevné látky: MS (ES) m/e 338,2 (M+H)+.

35

Příklad 83

Příprava (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-N-(3,4-dimethylthieno[2,3-b]thiofen-2-ylmethyl)-N-methylakrylamidu

40

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 mmol) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu (0,013 g, 72 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 358 (M+H)+.

45

Příklad 84

Příprava (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methylnaftalen-2-ylmethyl)akrylamidu

50

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-naftalenu (0,100 g, 0,54 mmol) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu (0,088 g, 49 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 332 (M+H)+.

55

Příklad 85

Příprava (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyrid-3-yl-methyl)akrylamidu

5

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 1-methyl-3-(methylaminomethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinu (0,2 g, 1,14 mmol) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu (0,19 g, 52 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 322 (M+H)+.

10

Příklad 86

Příprava (E)-3-(6-aminopyrid-3-yl)-N-(2,3-dihydro-1H-3a-azacyklopenta[a]inden-8-yl)-N-methylakrylamidu

15

Způsobem, který byl popsán v Příkladu 1, ale s použitím 2,3-dihydro-8-(methylaminomethyl)-1H-3a-azacyklopenta[a]indenu (0,100 g, 0,5 mmol) namísto 1-methyl-2-(methylaminomethyl)-1H-indolu, byla připravena sloučenina z názvu (0,063 g, 36 %) ve formě bílé pevné látky: MS (ES) m/e 347 (M+H)+.

20

Příklad 87

25 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.

35

Příklad 88

Kompozice jednotkové dávky pro orální použití

40

Kapsle pro orální podávání se připraví smícháním a mletím 50 mg sloučeniny z Příkladu 1 se 75 mg laktózy a 5 mg stearanu horečnatého. Výsledný prášek se prosívá a plní do tvrdých želatinových kapslí.

45

Příklad 89

Kompozice jednotkové dávky pro orální použití

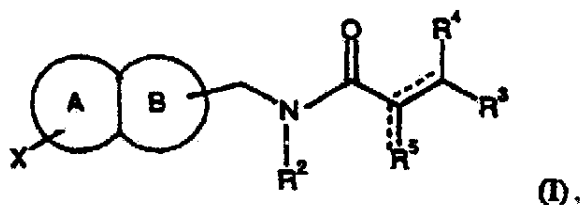
50

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. Mokré granule se třídí, suší, smíchají s 10 mg škrobu, 5 mg talku a 3 mg kyseliny stearové a lisují se do tablet.

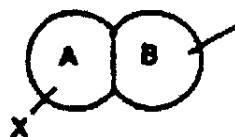
Výše uvedený popis plně popisuje způsob přípravy a použití sloučenin podle předloženého vynálezu. Předložený vynález však není omezen na konkrétní provedení, která byla popsána výše, ale zahrnuje všechny jejich modifikace, které spadají do rozsahu následujících patentových nároků. Různé reference na časopisy, patenty a další publikace, které jsou citovány v předložené přihlášce, popisují stav techniky a jsou zde zahrnuty jako reference.

PATENTOVÉ NÁROKY

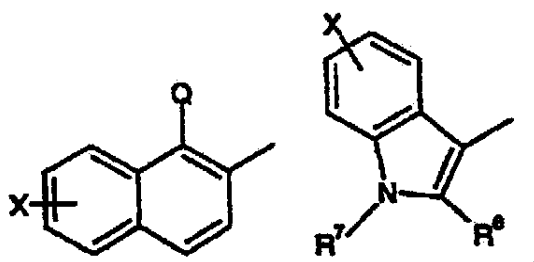
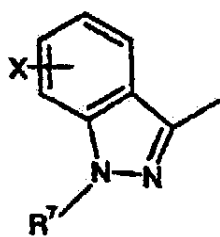
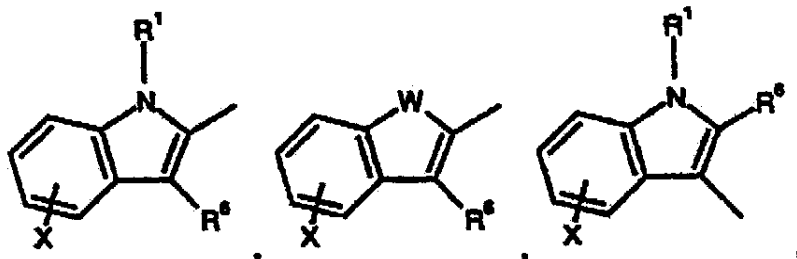
1. Amid obecného vzorce I:

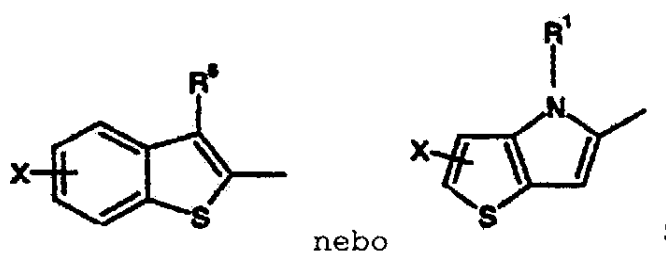
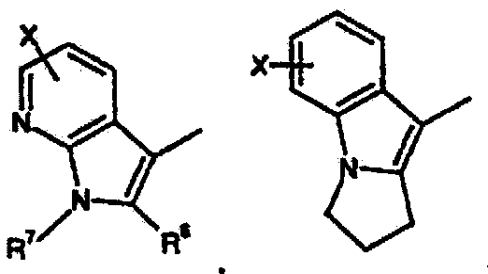
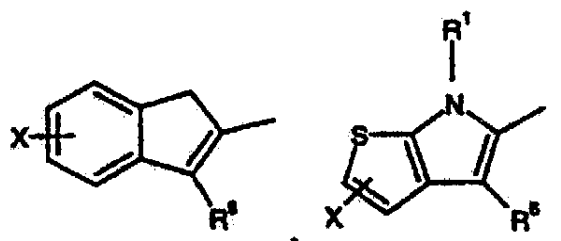
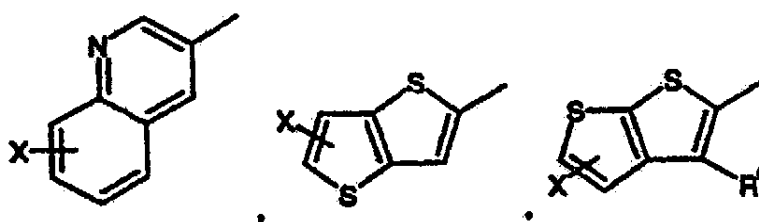


ve kterém



představuje



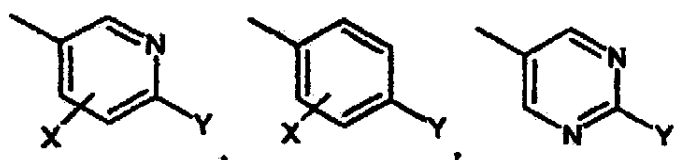


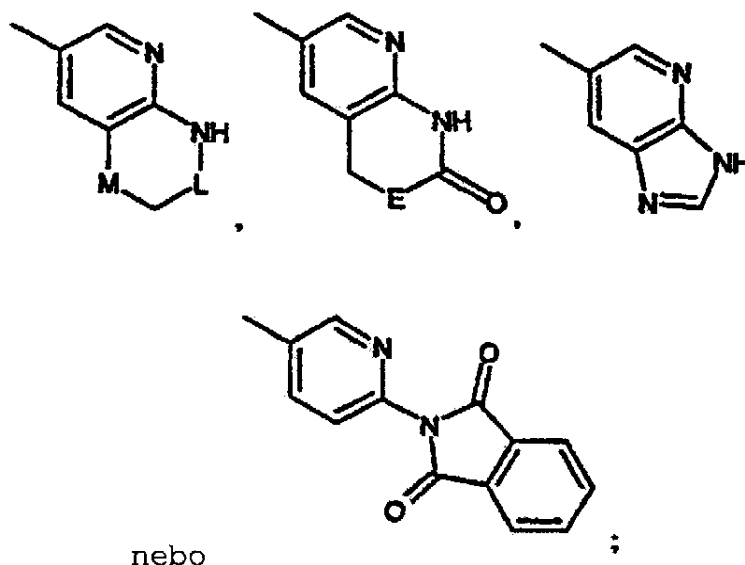
R^1 představuje H nebo C_{1-4} alkyl;

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

5

R^3 představuje





R^4 představuje H nebo C_{1-4} alkyl;



znázorňuje, 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;

Ar představuje fenyl nebo naftyl;

Y představuje H, C_{1-4} alkyl, $N(R')$, $NHC(O)R'$, $NHCH_2C(O)R'$ nebo $NHC(O)CH=CHR'$;

každé X nezávisle představuje H, C_{1-4} alkyl, CH_2OH , OR' , SR' , CN, $N(R')$, $CH_2N(R')$, NO_2 , CF_3 , CO_2R' , $CON(R')$, COR' , $NR'C(O)R'$, F, Cl, Br, I nebo $-S(O)_rCF_3$;

W představuje S nebo O;

Q představuje H nebo C_{1-4} alkyl;

M představuje CH_2 nebo O;

L představuje CH_2 nebo $C(O)$;

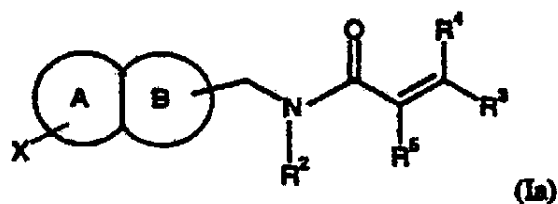
E představuje O nebo NR' ;

každé R' nezávisle představuje H, C_{1-6} alkyl nebo $-C_{0-6}$ alkyl-Ar; a

r je rovno 0, 1 nebo 2;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

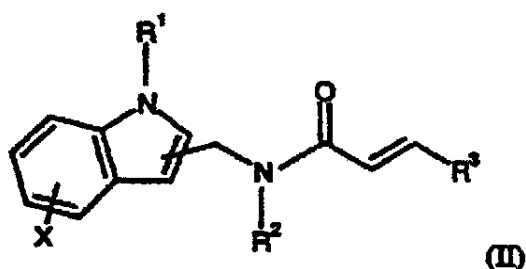
2. Amid podle nároku 1 obecného vzorce Ia:



kde A, B, X, R², R³, R⁴ a R⁵ mají význam definovaný v nároku 1.

5

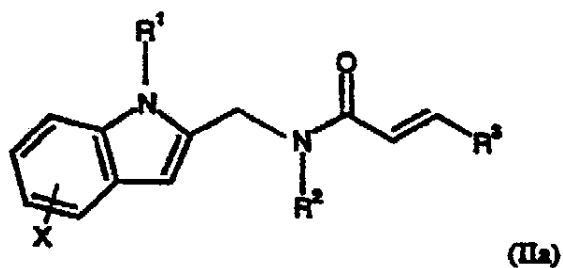
3. Sloučenina podle nároku 2 obecného vzorce II:



kde A, B, X, R², R³, R⁴ a R⁵ mají význam definovaný v nároku 1.

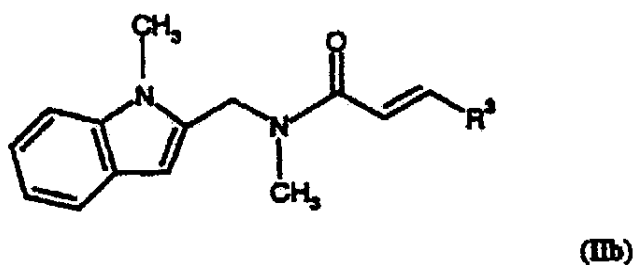
10

4. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce IIa:



kde R¹, R², R³ a X mají význam definovaný v nároku 1.

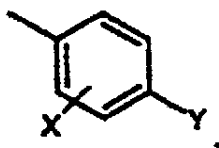
5. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce IIb:



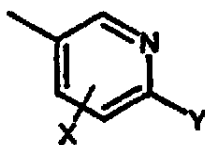
15

kde R³ má význam definovaný v nároku 1.

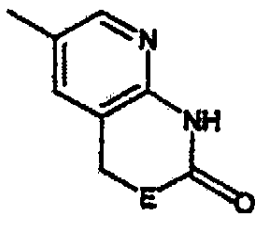
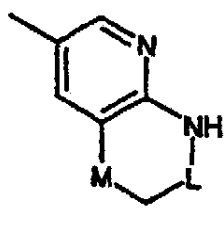
6. Amid podle nároku 1 obecného vzorce I, ve které R^3 představuje:



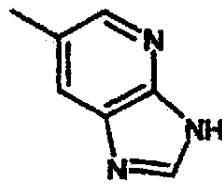
7. Amid podle nároku 1 obecného vzorce I, ve které R^3 představuje:



8. Amid podle nároku 1 obecného vzorce I, ve které R^3 představuje:



nebo



9. Amid podle nároku 1 vzorce I, kterým je:

(E)-3-(6-Aminopyrid-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-(pyrid-3-yl)akrylamid;

(E)-3-(2-Aminopyrimid-5-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;

(E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-(benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;

(E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-2-butenamid;

(E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indazol-3-methyl)akrylamid;

(E)-3-(6-Amino-2-methylpyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;

(E)-3-(6-Amino-5-methylpyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;

(E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-N-propylakrylamid;

(E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-(5-fluor-1-methyl)-1H-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;

(E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-2,N-dimethyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;

(E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(naftalen-2-ylmethyl)akrylamid;

- 2-(6-Aminopyrid-3-ylmethyl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-(benzofuran-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- 5 (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-(methylamino)pyrid-3-yl]-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- 10 (E)-3-[6-(Dimethylamino)pyrid-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;
- 15 (E)-3-[6-(Acetylamino)pyrid-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Amino-5-methylpyrid-3-yl)-N-(benzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- 20 (E)-3-(6-Amino-5-methylpyrid-3-yl)-N-methyl-N-(naftalen-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Amino-4-methylpyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- 25 (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-cyklopropyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)akrylamid;
- 30 (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(chinolin-3-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyrid-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-methylpyrid-3-yl)akrylamid;
- 35 (E)-3-[6-(Acetylamino)-5-methylpyrid-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-(1H-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- 40 (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(2-oxopropylamino)pyrid-3-yl]-akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(thieno[3,2-b]thiofen-2-ylmethyl)akrylamid;
- 45 (E)-3-[6-Amino-5-(hydroxymethyl)pyrid-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(3H-Imidazo[4,5-b]pyrid-6-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- 50 (E)-3-[6-Aminopyrid-3-yl]-N-(1-ethyl-1H-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-3-[6-Aminopyrid-3-yl]-N-(1,3-dimethyl-1H-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- 55

- (E)-3-(6-((E)-But-2-enoylamino)pyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-yl-methyl)akrylamid;
- 5 (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1H-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]pyrid-n-3-yl]-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- 10 (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(3-methyl-1H-inden-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-[6-Aminopyrid-3-yl]-N-(1H-inden-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(6-methyl-6H-inden-5-ylmethyl)akrylamid;
- 15 (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]-1,3-oxazin-6-yl)akrylamid;
- (E)-3-[6-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)pyrid-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- 20 (E)-3-[6-[(2-Karboxybenzoyl)amino]pyrid-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-yl-methyl)akrylamid;
- 25 (E)-3-[6-(3-Ethylureido)pyrid-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akryl-amid;
- (E)-N-(1,3-Dimethyl-1H-indol-2-ylmethyl)-N-methyl-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid;
- 30 (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(3-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-(4-methoxy-1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-N-methylakryl-amid;
- 35 (E)-3-[6-(Acetylamino)pyrid-3-yl]-N-methyl-N-(3-methyl-1H-inden-2-ylmethyl)akrylamid;
- (E)-3-[6-(Acetylamino)pyrid-3-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)akrylamid;
- 40 (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-3-(3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl)akrylamid;
- (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(propionylamino)pyrid-3-yl]akryl-amid;
- 45 (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-(1,4-dimethyl-1H-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(3-methylureido)pyrid-3-yl]akryl-amid;
- 50 (E)-N-Methyl-N-(3-methyl-1H-inden-2-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(4-methyl-4H-thieno[3,2-b]pyrrol-5-ylmethyl)-akrylamid;
- 55

- (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-(3,4-dimethylthieno[2,3-b]thiofen-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- 5 (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(fenylamino)pyrid-3-yl]akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-(6-methoxy-1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- 10 (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-Aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methylnaftalen-2-ylmethyl)akrylamid;
- 15 (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-(1,2-dimethyl-1H-indol-3-methyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-(benzo[b]thiofen-3-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- 20 (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;
- 25 (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)-3-[6-(pyrid-2-ylamino)pyridin-3-yl]-akrylamid;
- (E)-3-[2-(Acetylamino)pyrimidin-5-yl]-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-2-ylmethyl)akrylamid;
- 30 (E)-3-(6-Aminopyrid-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;
- 35 (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;
- 40 (E)-N-Methyl-N-(3-methylbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid;
- 45 (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyrid-3-ylmethyl)-akrylamid;
- (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-(1,7-dimethyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- 50 (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-(1,5-dimethyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamid;
- (E)-N-Methyl-N-(2-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamid;
- 55 (E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-(1,6-dimethyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamid;

(E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-(2,3-dihydro-1H-3a-azacyklopenta[a]inden-8-yl)-N-methylakrylamid;

(E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-methyl-(2-methylbenzo[b]thiofen-3-ylmethyl)akrylamid;

(E)-3-(6-Aminopyrid-3-yl)-N-(1-benzyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-methylakrylamid;

(E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-yl)akrylamid;

nebo (E)-N-Methyl-N-(1-methyl-1H-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, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje amid podle nároku 1 obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelný nosič.

11. Amid podle kteréhokoli z nároků 1 až 9 pro použití jako léčivo.

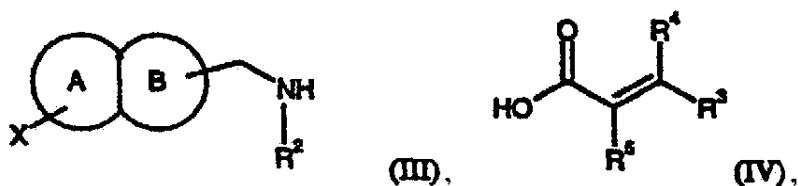
12. Použití amidu obecného vzorce I podle nároku 1 pro výrobu léčiva pro léčení bakteriálních infekcí.

13. Použití amidu obecného vzorce I podle nároku 1 pro výrobu léčiva pro léčení onemocnění, při kterých je indikována inhibice Fab I.

14. Použití (E)-N-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamidu nebo (E)-N-methyl-N-(2-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftyridin-3-yl)akrylamidu pro výrobu léčiva pro léčení onemocnění, při kterých je indikována inhibice Fab K.

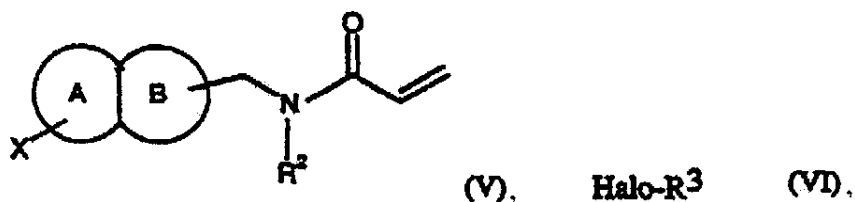
15. Způsob přípravy amidu obecného vzorce I podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje:

(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 hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a 1-hydroxybenzotriazolu;

(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 palladnaté soli, fosfinového ligandu a báze;

- 5 a následné odstranění všech ochranných skupin a případné vytvoření farmaceuticky přijatelné soli.

10

Konec dokumentu
