

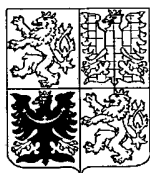
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2350

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.12.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.12.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/113710**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.09.2001**
(Věstník č. 9/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/30623**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/39087**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 209/00

A 61 K 7/00

A 61 K 9/00

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC.,
Bridgewater, NJ, US;

(72) Původce:

Dankulich William P., Collegeville, PA, US;
McGarry Daniel G., King of Prussia, PA, US;
Burns Christopher, Rosemont, PA, US;
Gallagher Timothy F., Harleysville, PA, US;
Volz Francis A., Philadelphia, PA, US;

(74) Zástupce:

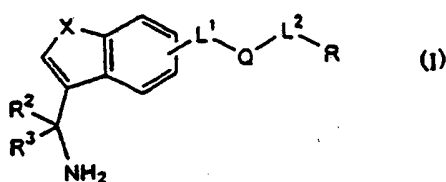
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituované (aminoiminomethyl nebo
aminomethyl) benzoheteroarylové sloučeniny**

(57) Anotace:

Řešení se týká (aminoiminomethyl nebo aminomethyl)
benzoheteroarylových sloučenin obecného vzorce I, které
inhibují aktivitu faktoru Xa, spojením uvedené sloučeniny
s kompozicí obsahující faktor Xa. Řešení se také
farmaceutických kompozic, které obsahují sloučeniny
obecného vzorce I, způsobu jejich přípravy a použití sloučenin
pro inhibici tvorby trombinu nebo jejich užití při léčbě stavu u
pacienta, který trpí uvedeným stavem nebo k působení na
nemocný stav spojený s fyziologicky škodlivým přebytkem
trombinu.



Substituované (aminoiminomethyl nebo aminomethyl)benzoheteroarylové sloučeniny

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká substituovaných (aminoiminomethyl nebo aminomethyl) benzoheteroarylových sloučenin, které inhibují faktor Xa, farmaceutických prostředků které obsahují tyto sloučeniny a použití sloučenin pro inhibici faktoru Xa nebo jejich užití při léčbě fyziologického stavu u pacienta, který se může zlepšit podáním sloučeniny pacientovi.

Dosavadní stav techniky

Faktor Xa je konečný enzym v koagulační kaskádě. Volný faktor Xa i faktor Xa sdružený v pro trombinovém komplexu (faktor Xa, faktor Va, vápník a fosfolipid) se inhibují sloučeninou obecného vzorce I. Inhibice faktoru Xa se obdrží přímým vytvářením komplexu mezi inhibitorem a enzymem a je proto nezávislá na plazmatickém kofaktoru antitrombinu III. Účinné inhibice faktoru Xa se dosáhne podáním sloučeniny buď orálně nebo spojitou intravenózní injekcí, intravenózním podáním bolusu nebo kteroukoliv jinou parenterální cestou takovým způsobem, aby se dosáhnul žádaný efekt zabránění tvorby trombinu z pro trombinu působením faktoru Xa.

Antikoagulační terapie se indikuje pro léčbu a profylaxi různých trombotických stavů venózních i arteriálních cév. V arteriálním systému je abnormální tvorba trombů především spojena s artériemi koronárních, cerebrálních a periferních cév. Choroby spojené s trombotickou okluzí těchto cév v podstatě zahrnují akutní infarkt myokardu (AMI), nestabilní angínu pectoris, tromboembolismus, akutní ucpání cév způsobené trombolytickou terapií a perkutánní transluminální koronární angioplastikou (PTCA), přechodné ischemické

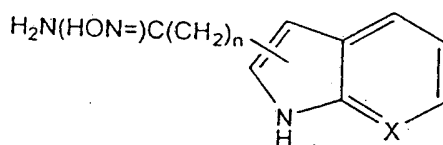
záchvaty, mrtvici, intermitentní klaudikaci a zavedení bypassu koronárních či periferních artérií (CABG). Chronická antikoagulační terapie může být též prospěšná pro zabránění zúžení průřezu cévy (restenóza), která často nastává po perkutánní transluminální koronární angioplastice a zavedení bypassu koronárních artérií a při udržování průchodnosti cévního přístupu u pacientů na dlouhodobé dialýze. Vzhledem k venózním cévám se patologické vytváření trombů často objevuje ve vénách dolních končetin po chirurgických výkonech na břiše, kolenech a kyčlích (trombóza hlubokých vén, DVT). Trombóza hlubokých vén dále predisponuje pacienta k vyššímu riziku plicní tromboembolie. Při septickém šoku, určitých virových infekcích a rakovině se běžně vyskytuje v obou cévních systémech systémová diseminovaná intravaskulární koagulopatie DIC). Tento stav se charakterizuje rychlou spotřebou koagulačních faktorů a jejich plazmatických inhibitorů, která vede k tvorbě sraženin ohrožujících život v celé mikrovaskulatuře několika orgánových systémů.

Shromážděné experimentální důkazy také prokázaly, že aktivace protrombinu je pouze jednou z biologických aktivit faktoru Xa. Má se za to, že EPR-1 (buněčný proteázový efektor receptoru-1, sledující faktor Xa) zprostředkovává některé z interakcí cévní stěny faktorem Xa. To bylo prokázáno expresí na lidských umbilikálních žilních endotheliálních buňkách a buňkách hladkých svalů a destičkách u krys (CR McKenzie, a kol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16 1285-91 (1996); také F. Bono a kol., *J. Cell Physiol* 172 36-43 (1997), AC Nicholson a kol., *J. Biol. Chem.* 271 28407-13 (1996), J.M. Herbert a kol., *J. Clin. Invest* 101, 993-1000 (1998)). Tato interakce proteáza-receptor může zprostředkovat nejen generaci trombinu katalyzovanou protrombinázou, ale také různé buněčné funkce, jako je buněčná proliferace, uvolnění PDGF a syntézu DNA. Uvádí se, že mitogenní účinek faktoru Xa je závislý na enzymatické aktivitě faktoru Xa (F. Bono a kol., *J. Cell*

Physiol 172 36-43 (1997); J.M Herbert a kol., J. Clin Invest 101, 993-1000 (1998)). TAP například inhibuje mitogénézu u lidských a krysích kultivovaných buňkách vaskulárního hladkého svalu (F. Bono a kol., J Cell Physiol 172 36-43 (1997)). Ve studii modelu poranění králičí karotické artérie sušeném na vzduchu byla detekována zvýšená exprese EPR-1 po poranění cévy. Zvířata ošetřená specifickým inhibitorem faktoru Xa, DX-9065a, vykazovala menší neointimální proliferaci. Důležitá regulační role faktoru Xa v kopulačním procesu kopulovaná s jeho mitogenními účinky ukazuje na zapojení faktoru Xa do tvorby trombinu v lumenálním povrchu cév a přispění k aterotrombotickému postupu a abnormální proliferaci žilních buněk vedoucí k restenóze a angiogenézi.

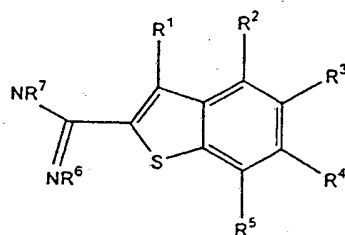
Vzhledem k fyziologickým stavům diskutovaných shora vztažených k faktoru Xa a inhibitorům faktoru Xa bude užitečné použít inhibitor faktoru Xa při léčbě těchto a jiných stavů.

H. E. Lape a kol., Arch. Int. Pharmacodyn., 171(2) 394414 (1968) popisuje následující případně substituované indol-(1 nebo 3)acetamidoximové sloučeniny, kde X je CH nebo N a n je 0 až 2.



U těchto sloučenin se uvádí široký rozsah antihypertenzivní účinnosti. Není zde žádný údaj nebo doporučení, že sloučeniny vykazují aktivitu na faktor Xa.

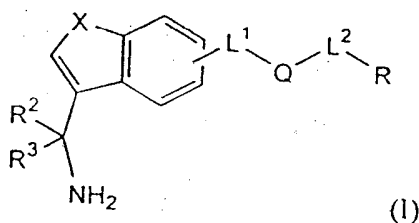
Evropská patentová publikace č 568 289 popisuje následující benzothiofenové sloučeniny, kde alespoň jeden z R², R³, R⁴ a R⁵ je organická skupina



která obsahuje 5 nebo více atomů uhlíku, organická skupina, která obsahuje atom síry nebo hydroxyskupinu, nenasycená organická skupina nebo cyklická organická skupina. Sloučeniny se uvádějí jako inhibitory urokinázy. Evropská patentová publikace č. 568 289 neuvádí nebo nedoporučuje že 3-karboxamidinové benzothiofenové sloučeniny nebo že 2-karboxamidinové benzothiofenové sloučeniny vykazují aktivitu na faktor Xa.

Podstata vynálezu

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



kde

X je O, S nebo NR¹;

R je atom vodíku, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, heterocyklylová skupina, heterocyklenylová skupina, kondenzovaná arylcykloalkylová skupina, kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina, kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina, kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina, kondenzovaná arylheterocyklylová skupina, kondenzovaná

heteroarylheterocyklylová skupina, kondenzovaná
 arylheterocyklenylová skupina, kondenzovaná
 heteroarylheterocyklenylová skupina, arylová skupina,
 kondenzovaná cykloalkenylarylová skupina, kondenzovaná
 cykloalkylarylová skupina, kondenzovaná heterocyklylarylová
 skupina, kondenzovaná heterocyklenylarylová skupina,
 heteroarylová skupina, kondenzovaná cykloalkylheteroarylová
 skupina, kondenzovaná cykloalkenylheteroarylová skupina,
 kondenzovaná heterocyklenylheteroarylová skupina nebo
 kondenzovaná heterocyklylheteroarylová skupina, s podmínkou,
 že když L^2 je chemická vazba, potom Q se váže k R přes její
 atom uhlíku a když R je atom vodíku, potom L^2 není chemická
 vazba;

R^1 je atom vodíku, alkylová skupina, aralkylová skupina,
 heteroaralkylová skupina, acylová skupina, aroylová skupina,
 heteroaroylová skupina, alkoxykarbonylová skupina,
 aryloxykarbonylová skupina nebo heteroaryloxykarbonylová
 skupina;

R^2 a R^3 jsou atom vodíku nebo spolu tvoří $=NR^4$;

R^4 je atom vodíku, R^5O_2C- , R^5O- , $HO-$, kyanoskupina, R^5CO- ,
 $HCO-$, nižší alkylová skupina, nitroskupina nebo R^6R^7N- ;

R^5 je alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová
 skupina nebo heteroaralkylová skupina;

R^6 a R^7 jsou nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina;

L^1 je alkylenová skupina, alkenylenová skupina nebo
 alkinylenová skupina;

L^2 je chemická vazba, alkylenová skupina, alkenylenová
 skupina nebo alkinylenová skupina;

Q je $-NR^{8'}$ -, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-OC(O)-$, $-NR^{8'}C(X^1)-$,
 $-C(X^1)NR^{8'}$ -, $-NR^{8'}C(X^1)O-$, $-O(CX^1)NR^{8'}$ -, $-NR^{8'}C(X^1)NR^{8'}$ -, $-SO)_n-$,
 $NR^{8'}SO_2-$ nebo $-SO_2NR^{8'}$ -, s podmínkou, že atom dusíku nebo atom
 kyslíku Q není přímo vázán k atomu uhlíku L^1 nebo L^2 mající
 dvojnou nebo trojnou vazbu nebo $Q-L^2-R$ je cykloalkylová

skupina, cykloalkenylová skupina, heterocyklylová skupina, heterocyklenylová skupina, kondenzovaná arylcykloalkylová skupina, kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina, kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina, kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina, kondenzovaná arylheterocyklylová skupina, kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina, kondenzovaná arylheterocyklenylová skupina, kondenzovaná heteroarylheterocyklenylová skupina, arylová skupina, kondenzovaná cykloalkenylarylová skupina, kondenzovaná cykloalkylarylová skupina, kondenzovaná heterocyklylarylová skupina, kondenzovaná heterocyklenylarylová skupina, heteroarylová skupina, kondenzovaná cykloalkylheteroarylová skupina, kondenzovaná cykloalkenylheteroarylová skupina, kondenzovaná heterocyklenylheteroarylová skupina nebo kondenzovaná heterocyklylheteroarylová skupina, s podmínkou, že atom dusíku nebo atom kyslíku Q není přímo vázán k atomu uhlíku L¹ mající dvojnou nebo trojnou vazbu;

X¹ je O nebo S;

R^{8'} je atom vodíku, alkylová skupina, aralkylová skupina, heteroaralkylová skupina, acylová skupina, aroylová skupina, heteroaroylová skupina nebo alkoxykarbonylová skupina;

R⁸ je atom vodíku, alkylová skupina, aralkylová skupina, heteroaralkylová skupina, acylová skupina, aroylová skupina nebo heteroaroylová skupina;

n je 0, 1 nebo 2 nebo jejich oxid, farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo proléčivo.

Definice

Výrazy použité shora a v celém popise předkládaného vynálezu, pokud není uvedeno jinak, mají následující význam.

"Pacient" zahrnuje člověka i jiné savce.

"Alkylová skupina" znamená skupinu alifatického uhlovodíku, která může být přímá nebo rozvětvená a může mít okolo 1 až 15 atomů uhlíku v řetězci. Preferované alkylové skupiny mají 1 až 10 atomů uhlíku v řetězci. Rozvětvená znamená, že k lineárnímu alkylovému řetězci se připojuje 1 nebo více nižších alkylových skupin, jako je methylová skupina, ethylová skupina či propylová skupina. "Nižší alkylová skupina" znamená okolo 1 až 4 atomů uhlíku v řetězci, který může být přímý či rozvětvený. Alkylová skupina může být substituovaná jedním nebo více atomy halogenu, hydroxylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkenylovou skupinou. Příklady alkylových skupin zahrnují methylovou skupinu, fluormethylovou skupinu, difluormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, cyklopropylmethylovou skupinu, cyklopentylmethylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, izopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, n-pentylovou skupinu, 3-pentylovou skupinu, heptylovou skupinu, oktylovou skupinu, nonylovou skupinu, decylovou skupinu a dodecylovou skupinu.

"Alkylenová skupina" znamená dvojmocnou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku a s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Výhodné alkylenové skupiny jsou ty skupiny, které mají 1 až 4 atomy uhlíku. Alkylenová skupina může být substituována jedním nebo více atomy halogenu, hydroxyskupinou, acylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxyskupinou. Příklady alkylenových skupin zahrnují methylenovou skupinu, ethylenovou skupinu, propylenovou skupinu nebo butylenovou skupinu; výhodná je ethylenová skupina.

"Alkenylová skupina" znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu, obsahující dvojnou vazbu mezi dvěma atomy uhlíku, která může být přímá či rozvětvená mající okolo 2 až 15 atomů uhlíku v řetězci. Výhodné alkenylové skupiny mají v řetězci 2 až okolo 10 atomů

uhlíku v řetězci; výhodněji 2 až 4 atomy uhlíku v řetězci. Rozvětvená znamená, že k lineárnímu alkenylovému řetězci se připojuje 1 nebo více nižších alkylových skupin, jako je methylová skupina, ethylová skupina či propylová skupina. "Nižší alkenylová skupina" znamená alkenylovou skupinu, obsahující 2 až kolo 4 atomů uhlíku v řetězci, která může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Alkenylová skupina může být substituována jedním nebo více atomy halogenu. Příklady alkenylových skupin zahrnují ethenylovou skupinu, propenylovou skupinu, n-butenylovou skupinu, iso-butenylovou skupinu, 3-methylbut-2-enylovou skupinu, n-pentenylovou skupinu, heptenylovou skupinu, oktenylovou skupinu a decenylovou skupinu.

"Alkenylenová skupina" znamená dvojmocnou uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující dvojnou vazbu a od 2 do okolo 10 atomů uhlíku. Výhodné alkenylenové skupiny jsou nižší alkenylenové skupiny obsahující od 2 do okolo 4 atomů uhlíku. Alkenylenová skupina může být substituována jedním nebo více atomy halogenu, hydroxyskupinou, acylovou skupinou alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxyskupinou, s podmínkou, že hydroxyskupina není substituována na její dvojnou vazbu. Příklady alkenylenových skupin zahrnují ethenylenovou skupinu, propenylenovou skupinu nebo butenylenovou skupinu.

"Alkinylová skupina" znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu obsahující trojnou vazbu uhlík-uhlík a která může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující od 2 do okolo 15 atomů uhlíku v řetězci. Výhodné alkinylové skupiny obsahují 2 až okolo 10 atomů uhlíku v řetězci; výhodněji okolo 2 do okolo 4 atomů uhlíku v řetězci. Rozvětvená znamená, že k lineárnímu alkinylovému řetězci se připojuje 1 nebo více nižších alkylových skupin, jako je methylová skupina, ethylová skupina či propylová skupina. "Nižší alkinylová skupina" znamená skupinu okolo 2 až okolo 4 atomů uhlíku v řetězci, která může

být s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Příklady alkinylových skupin zahrnují ethinylovou skupinu, propinylovou skupinu, n-butinylovou skupinu, 2-butinylovou skupinu, 3-methylbutinylovou skupinu, n-pentinylovou skupinu, heptinylovou skupinu, oktinylovou skupinu a decynylovou skupinu.

"Alkinylenová skupina" znamená dvojmocnou uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající od 2 do okolo 10 atomů uhlíku. Výhodné alkinylenové skupiny jsou nižší alkinylenové skupiny mající od 2 do okolo 4 atomů uhlíku.

Alkinylenová skupina může být substituována jedním nebo více atomy halogenu, hydroxyskupinou, acylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxyskupinou, s podmínkou, že hydroxyskupina není substituována na její trojné vazbě. Příklady alkinylenových skupin zahrnují ethinylenovou skupinu, propinylenovou skupinu nebo butinylenovou skupinu.

"Karboxyskupina" znamená skupinu HO(O)C- (skupinu karboxylové kyseliny).

"Karboxyalkylová skupina" znamená HOOC-alkyl- skupinu, kde alkylová skupina je definována v předkládaném popise. Výhodná skupina je karboxymethylová a karboxyethylová skupina.

"Cykloalkylová skupina" znamená nearomatický mono- nebo vícecyklický kruhový systém okolo 3 až okolo 10 atomů uhlíku, výhodně okolo 5 až okolo 10 atomů uhlíku. Výhodně obsahují cykloalkylové kruhy okolo 5 až okolo 6 kruhových atomů. Cykloalkylová skupina je výhodně substituována jedním nebo více "substituenty kruhového systému", které mohou být stejné nebo různé a jsou jak je definováno v předkládaném popise. Příklady monocyklické cykloalkylové skupiny zahrnují cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a podobné skupiny. Příklady vícecyklických cykloalkylových skupin zahrnují 1-dekalin, norbornyl, adamantyl a podobně.

"Cykloalkylalkylová skupina" znamená cykloalkylovou skupinu, kde cykloalkylová skupina a alkylová skupina má

význam uvedený shora. Příklady cykloalkylalkylových skupin zahrnují cyklopropylmethylovou skupinu, cyklopentylmethylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cykloheptylovou skupinu a podobně.

"Cykloalkenylová skupina" znamená nearomatický, mono- nebo vícecyklický kruhový systém okolo 3 až okolo 10 atomů uhlíku, výhodně okolo 5 až okolo 10 atomů uhlíku, který obsahuje alespoň jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík. Výhodné cykloalkylenové kruhy obsahují okolo 5 až okolo 6 atomů uhlíku. Cykloalkenylová skupina je případně substituovaná jedním nebo více "substituenty kruhového systému", které mohou být stejné nebo různé a jsou zde definované. Příklady monocyklické cykloalkenylové skupiny zahrnují cyklopentyllovou skupinu, cyklohexenylovou skupinu, cykloheptenylovou skupinu a podobně. Reprezentativní příkladem vícecyklické cykloalkenylové skupiny je norbornylenyl.

"Heterocyklenylová skupina" znamená nearomatický monocyklický nebo vícecyklický kruhový systém okolo 3 do okolo 10 atomů v kruhu, výhodně okolo 5 do okolo 10 atomů v kruhu, ve kterém je jeden nebo více atomů v kruhu jiný prvek než uhlík, například atomy dusíku, kyslíku nebo síry a který obsahuje alespoň jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík nebo uhlík-dusík. Výhodné heterocyklenylové kruhy obsahují okolo 5 do okolo 6 atomů v kruhu. Prefix aza, oxa nebo thia před heterocyklenylovou skupinou znamená, že alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry je přítomen jako kruhový atom. Heterocyklenyl je případně substituován jedním nebo více substituenty kruhového systému, kde výraz "substituent kruhového systému" má význam definovaný zde. Atom dusíku nebo atom síry heterocyklenylu je případně oxidován na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Reprezentativní monocyklické azaheterocyklenylové skupiny zahrnují 4,5-dihydro[1,2,4]oxadiazyl, 1,2,3,4-tetrahydropyridinyl, 1,2-dihydropyridyl, 1,4-dihydropyridyl, 1,2,3,6-

tetrahydropyridinyl, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl a podobně. Reprezentativní oxaheterocyklenylové skupiny zahrnují 3,4-dihydro-2H-pyran, dihydrofuranyl, fluordihydrofuranyl, 2,3-dihydropyridazinyl, 1,6-dihydrotriazinyl a podobně. Reprezentativní vícecyklická heterocyklenylová skupina je 7-oxabicyklo[2.2.1]heptenyl. Reprezentativní monocyklické thiaheterocyklenylové kruhy jsou dihydrothiofenyl, dihydrothiopyranyl a podobně. Heterocyklenyl také může být "laktam", kde heterocyklenyl je případně dioxosubstituovaný azaheterocyklenyl, například maleimid.

"Heterocyklylová skupina" znamená nearomatický monocyklický nebo vícecyklický kruhový systém okolo 3 do okolo 10 atomů v kruhu, výhodně okolo 5 do okolo 10 atomů v kruhu, ve kterém je jeden nebo více atomů v kruhu jiný prvek než uhlík, například atomy dusíku, kyslíku nebo síry. Výhodně heterocyklylové kruhy obsahují okolo 5 do okolo 6 atomů v kruhu. Prefix aza, oxa nebo thia před heterocyklylem znamená, že alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry je přítomen jako kruhový atom. Heterocyklyl je případně substituován jedním nebo více substituenty kruhového systému, které jsou stejné nebo různé, kde výraz "substituent kruhového systému" má význam definovaný zde. Atom dusíku nebo atom síry heterocyklenylu je případně oxidován na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Reprezentativní monocyklické heterocyklynelové skupiny zahrnují piperidylovou skupinu, 2-oxo-hexahydropyrimidinyllovou skupinu, imidazolinyllovou skupinu, pyrrolidinyllovou skupinu, piperazinyllovou skupinu, morfolinyllovou skupinu, thiomorfolinyllovou skupinu, thiazolidinyllovou skupinu, 1,3-dioxolanylovou skupinu, 1,4-dioxanylovou skupinu, tetrahydrofuranylovou skupinu, tetrahydrothiofenyllovou skupinu, tetrahydrothiopyranylovou skupinu a podobně. Heterocyklyl může být také "laktam", kde

heterocyklyl je případně dioxosubstituovaný azaheterocyklyl, například sukcinimid.

"Heterocyklyloxyskupina" znamená skupinu heterocyklyl-O-, kde heterocyklylová skupina má význam uvedený shora. Příklad heterocyklyloxyskupin zahrnují chinuklidyloxyskupinu, pentamethylensulfideoxyskupinu, tetrahydropyranyloxyskupinu, tetrahydrothiofenyloxyskupinu, piperidinyloxyskupinu, pyrrolidinyloxyskupinu, tetrahydrofuranyloxyskupinu nebo 7-oxabicyklo[2.2.1]heptanyloxyskupinu, hydroxytetrahydro-pyranyloxyskupinu a 7-oxabicyklo[2.2.1]heptanyloxyskupinu.

"Heterocyklyl-alkylen-O-" znamená heterocyklyl-alkylen-O-skupinu, ve které heterocyklylová skupina a alkylenová skupina mají význam popsáný shora. Příklady heterocyklyl-alkylen-O-skupin jsou pyrrolidinylethoxylová skupina a piperidinylmethoxylová skupina.

"Arylová skupina" znamená monocyklický nebo vícecyklický kruhový systém s 6 až okolo 14 atomy uhlíku, výhodně s okolo 6 až okolo 10 atomy uhlíku. Arylová skupina je případně substituována jedním nebo více substituenty kruhového systému, které mohou být stejné nebo různé kde výraz "substituent kruhového systému" má význam definovaný zde. Reprezentativní arylová skupina zahrnuje fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinu nebo substituovanou naftylovou skupinu.

"Heteroarylová skupina" znamená aromatický monocyklický nebo vícecyklický kruhový systém s okolo 5 do okolo 14 atomů v kruhu, výhodně okolo 5 do okolo 10 atomů v kruhu, ve kterém je jeden nebo více atomů v kruhu jiný prvek než uhlík, například atomy dusíku, kyslíku nebo síry. Výhodné heteroarylové kruhy obsahují okolo 5 do okolo 6 atomů v kruhu. Prefix aza, oxa nebo thia před heterocylenylem znamená, že alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry je přítomen jako kruhový atom. Heteroaryl je případně substituován jedním nebo více substituenty kruhového systému, které jsou stejné nebo

různé, kde výraz "substituent kruhového systému" má význam definovaný zde. Prefix aza, oxa nebo thia před heteroarylem znamená, že alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry je přítomen jako kruhový atom. Atom dusíku je případně oxidován na odpovídající N-oxid. Reprezentativní heteroarylové skupiny zahrnují pyrazinylovou skupinu, furanylovou skupinu, thienylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, izoxazolylovou skupinu, furanopyridylovou skupinu, pyrrolpyrimidinylovou skupinu, izothiazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, furazanylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, triazolylovou skupinu, 1,2,4-thiadiazolylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, chinoxalinylovou skupinu, ftalazinylovou skupinu, imidazo[1,2-a]pyridinovou skupinu, imidazo[2,1-b]thiazolylovou skupinu, benzofurazanylovou skupinu, indolylovou skupinu, azaindolylovou skupinu, benzimidazolylovou skupinu, benzothienylovou skupinu, chinolinylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, thienopyridylovou skupinu, chinazolinylovou skupinu, thienopyrimidinylovou skupinu, pyrrolpyridylovou skupinu, imidazopyridylovou skupinu, izochinolinylovou skupinu, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinylovou skupinu, benzothiazolylovou skupinu a podobně.

"Kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina" znamená skupinu, odvozenou od kondenzované arylové a cykloalkenylové skupiny jak je definována zde odstraněním atomu vodíku z cykloalkenylové části. Výhodné kondenzované arylcykloalkenylové skupiny jsou ty skupiny, kde arylová skupina je fenylová skupina a cykloalkenylová skupina obsahuje okolo 5 do okolo 6 kruhových atomů. Kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina je případně substituována jedním nebo více substituenty kruhového systému, kde "substituent kruhového systému" má význam definovaný zde. Reprezentativní

kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina zahrnuje 1,2-dihydronafylenovou skupinu, indenovou skupinu a podobně, kde vazba k rodičovské části je přes nearomatický atom uhlíku.

"Kondenzovaná cykloalkenylarylová skupina" znamená skupinu odvozenou od kondenzované arylcykloalkenylové skupiny jak je definována zde odstraněním atomu vodíku z arylové části. Reprezentativní kondenzované cykloalkenylarylové skupiny, jsou jak je zde popsáno pro kondenzované arylcykloalkenylové skupiny, s výjimkou, že vazba k rodičovské části je přes aromatický atom uhlíku.

"Kondenzovaná arylcykloalkylová skupina" znamená skupinu, odvozenou od kondenzované arylové a cykloalkenylové skupiny jak je definována zde odstraněním atomu vodíku z cykloalkylové části. Výhodné kondenzované arylcykloalkylové skupiny jsou ty skupiny, kde arylová skupina je fenylová skupina a cykloalkylová skupina obsahuje okolo 5 do okolo 6 kruhových atomů. Kondenzovaná arylcykloalkylová skupina je případně substituována jedním nebo více substituenty kruhového systému, kde "substituent kruhového systému" má význam definovaný zde. Reprezentativní kondenzovaná arylcykloalkylová skupina zahrnuje 1,2,3,4-tetrahydronafylovou skupinu a podobně, kde vazba k rodičovské části je přes nearomatický atom uhlíku.

"Kondenzovaná cykloalkylarylová skupina" znamená skupinu odvozenou od kondenzované arylcykloalkylové skupiny jak je definována zde odstraněním atomu vodíku z arylové části. Reprezentativní kondenzované cykloalkylarylové skupiny, jsou jak je zde popsáno pro kondenzované arylcykloalkylové skupiny, s výjimkou, že vazba k rodičovské části je přes aromatický atom uhlíku.

"Kondenzovaná arylheterocyklenylová skupina" znamená skupinu odvozenou od kondenzované arylové a heterocyklenylové skupiny jak je zde definováno, odstraněním atomu vodíku z heterocyklenylové části. Výhodné kondenzované arylheterocyklenylové skupiny jsou ty skupiny, kde arylová skupina je

fenylová skupina a heterocyklylová skupina obsahuje 5 až 6 kruhových atomů. Prefix aza, oxa nebo thia před heterocyklylovou částí kondenzované arylheterocyklylové skupiny znamená, že alespoň jeden atomu dusíku, kyslíku nebo síry je přítomen jako heteroatom kruhu. Kondenzovaná arylheterocyklylová skupina je případně substituována jedním nebo více substituenty kruhového systému, kde "substituent kruhového systému" má význam definovaný zde. Atom dusíku nebo síry heterocyklylové části kondenzované arylheterocyklylové skupiny je případně oxidován na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Reprezentativní kondenzovaná heterocyklická skupina zahrnuje 3H-indolinylovou skupinu, 1H-2-oxochinolylovou skupinu, 2H-1-oxoizochinolylovou skupinu, 1,2-dihydrochinolylovou skupinu, 3,4-dihydrochinolylovou skupinu, 1,2-dihydroizochinolylovou skupinu, 3,4-dihydroizochinolylovou skupinu, a podobně kde vazba k mateřské části je přes nearomatický atom uhlíku.

"Kondenzovaná heterocyklylarylová skupina" znamená skupinu odvozenou od kondenzované arylheterocyklylové skupiny, jak je definována zde odstraněním atomu vodíku z arylové části. Reprezentativní kondenzované heterocyklylarylové skupiny jsou jak je definováno pro arylheterocyklylovou skupinu, s výjimkou, že vazba k rodičovské části je přes aromatický atom uhlíku.

"Kondenzovaná arylheterocyklylová skupina" znamená skupinu odvozenou od kondenzované arylové a heteroarylové skupiny jak je definováno zde odstraněním atomu vodíku z heterocyklylové části. Výhodné kondenzované arylheterocyklylové skupiny jsou skupiny, kde arylová skupina je fenylová skupina a heterocyklylová skupina obsahuje okolo 5 do okolo 6 kruhových atomů. Prefix aza, oxa nebo thia před heterocyklylovou částí kondenzované arylheterocyklylové skupiny znamená, že alespoň jeden atomu dusíku, kyslíku nebo síry je přítomen jako heteroatom kruhu. Kondenzovaná arylheterocyklylová skupina je

případně substituována jedním nebo více substituenty kruhového systému, kde "substituent kruhového systému" má význam definovaný zde. Atom dusíku nebo síry heterocyklylové části kondenzované arylheterocyklylové skupiny je případně oxidován na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid.

Reprezentativní výhodné kondenzované arylheterocyklylové kruhové systémy zahrnují ftalimid, 1,4-benzodioxan, indoliny, 1,2,3,4-tetrahydroizochinolin, 1,2,3,4-tetrahydrochinolin, 1H-2,3-dihydroizoindolyl, 2,3-dihydrobenz[f]izoindolyl, 1,2,3,4-tetrahydrobenz[g]izochinoliny a podobně, kde vazba k mateřské části je přes nearomatický atom uhlíku.

"Kondenzovaná heterocyklylarylová skupina" znamená skupinu odvozenou od kondenzované heterocyklylové skupiny, jak je definována zde, odstraněním atomu vodíku z heterocyklylové části. Reprezentativní výhodné kondenzované heterocyklylarylové kruhové systémy jsou jak je popsáno pro kondenzované arylheterocyklylové skupiny, s výjimkou, že vazba k mateřské části je přes aromatický atom uhlíku. Kondenzovaná heterocyklylarylová skupina také může být "laktam", kde heterocyklylová skupina je vhodně disubstituovaná azaheterocykloalkenylovou skupinou, například ftalimid.

"Kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina" znamená skupinu odvozenou od kondenzované heteroarylové a cykloalkenylové části, jak je zde definováno odstraněním atomu vodíku z cykloalkenylové části. Výhodné kondenzované heterocykloalkenylové skupiny jsou ty, kde jak heteroarylová skupina, tak cykloalkenylová skupina obsahují okolo 5 do okolo 6 atomů uhlíku. Prefixy "aza", "oxo" nebo "thia", pokud se použijí jako předpony před heteroarylovou částí názvu kondenzované heteroarylcykloalkenylové skupiny, znamenají, že je přítomen alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry jako kruhový atom. Kondenzovaná arylheterocykloalkenylová skupina je případně substituována jedním nebo více substituenty kruhového systému, kde "substituent kruhového systému" má

význam definovaný zde. Atom dusíku heteroarylové části kondenzované heteroarylcykloalkenylové skupiny je případně oxidován na odpovídající N-oxid. Příklady výhodných kondenzovaných heteroarylcykloalkenylových skupin zahrnují 5,6-dihydrochinolinolylovou skupinu, 5,6-dihydroizochinolylovou skupinu, 5,6-dihydrochinoxalinylovou skupinu, 5,6-dihydrochinazolinolylovou skupinu, 4,5-dihydro-1H-benzimidazolylovou skupinu, 4,5-dihydrobenzoxazolylovou skupinu a podobně, kde vazba k mateřské části je přes nearomatický atom uhlíku.

„Kondenzovaná cykloalkenylheteroarylová skupina“ znamená skupinu odvozenou od kondenzované heteroarylcykloalkenylové skupiny jak je zde definována, odstraněním atomu vodíku z heteroarylové části. Příklady kondenzované cykloalkenylheteroarylové skupiny jsou jak je zde popsáno pro kondenzovanou heteroarylcykloalkenylovou skupinu, s výjimkou, že vazba k mateřské části je přes aromatický atom uhlíku.

„Kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina“ znamená skupinu odvozenou od kondenzované heteroarylové a cykloalkylové části, jak je zde definováno odstraněním atomu vodíku z cykloalkylové části. Výhodné kondenzované heterocykloalkylové skupiny jsou ty, kde jak heteroarylová skupina, tak cykloalkylová skupina obsahují okolo 5 do okolo 6 atomů uhlíku. Prefix „aza“, „oxo“ nebo „thia“ znamenají, že je přítomen alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry jako kruhový atom. Kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina je případně substituována jedním nebo více substituenty kruhového systému, kde „substituent kruhového systému“ má význam definovaný zde. Atom dusíku heteroarylové části kondenzované heteroarylcykloalkylové skupiny je případně oxidován na odpovídající N-oxid. Příkladem výhodných kondenzovaných heteroarylcykloalkylových skupin je 5,6,7,8-tetrahydrochinolinylová skupina, 5,6,7,8-tetrahydroizochinolylová skupina, 5,6,7,8-

tetrahydrochinoxalinylová skupina, 5,6,7,8-tetrahydrochinazolylová skupina, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolylová skupina, 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazolylová skupina, 1H-4-oxa-1,5-diazanaftalen-2-onylová skupina, 1,3-dihydroimidazol-[4,5]-pyridin-2-onylová skupina a podobně, kde vazba k mateřské části je přes nearomatický atom uhlíku.

„Kondenzovaná cykloalkylheteroarylová skupina“ znamená skupinu odvozenou od kondenzované heteroarylcykloalkylové skupiny jak je zde definována, odstraněním atomu vodíku z heteroarylové části. Příklady kondenzované

cykloalkylheteroarylové skupiny jsou jak je zde popsáno pro kondenzovanou heteroarylcykloalkylovou skupinu, s výjimkou, že vazba k mateřské části je přes aromatický atom uhlíku.

„Kondenzovaná heteroarylheterocyklenylová skupina“ je skupina odvozená od kondenzované heteroarylové skupiny a heterocyklenylové skupiny jak je zde definována odstraněním atomu vodíku z heterocyklenylové části. Výhodné kondenzované heteroarylheterocyklenylové skupiny jsou ty, kde jak heteroarylová skupina, tak heterocyklenylová skupina obsahují okolo 5 do okolo 6 atomů uhlíku. Prefix „aza“, „oxo“ nebo „thia“ před heteroarylovou skupinou nebo heterocyklenylovou skupinou znamenají, že je přítomen alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry jako kruhový atom. Kondenzovaná heteroarylheterocyklenylová skupina je případně substituována jedním nebo více substituenty kruhového systému, kde „substituent kruhového systému“ má význam definovaný zde. Atom dusíku heteroarylové části kondenzované heteroarylheterocyklenylové skupiny je případně oxidován na odpovídající N-oxid. Atom dusíku nebo síry heterocyklenylové části kondenzované heteroarylheterocyklenylové skupiny je případně oxidován na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Příklady kondenzovaných heteroarylheterocyklenylových skupin jsou 7,8-dihydro[1,7]naftyridinylová skupina, 1,2-dihydro[2,7]naftyridinylová skupina, 6,7-dihydro-3H-

imidazo[4,5-c]pyridylová skupina, 1,2-dihydro-1,5-naftyridinylová skupina, 1,2-dihydro-1,6-naftyridinylová skupina, 1,2-dihydro-1,7-naftyridinylová skupina, 1,2-dihydro-1,8-naftyridinylová skupina, 1,2-dihydro-2,6-naftyridinylová skupina a podobně, u kterých je vazba k mateřské části přes nearomatický atom uhlíku.

„Kondenzovaná heterocyklylheteroarylová skupina“ znamená skupinu odvozenou od kondenzované heteroarylheterocyklylové skupiny jak je zde definována, odstraněním atomu vodíku z heteroarylové části. Příklady kondenzované heterocyklylheteroarylové skupiny jsou jak je zde popsáno pro kondenzovanou heteroarylheterocyklylovou skupinu, s výjimkou, že vazba k mateřské části je přes aromatický atom uhlíku.

„Kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina“ je skupina odvozená od kondenzované heteroarylové skupiny a heterocykloalkenylové skupiny jak je zde definována odstraněním atomu vodíku z heterocyklylové části. Výhodné kondenzované heteroarylheterocyklylové skupiny jsou ty, kde jak heteroarylová skupina, tak heterocyklylová skupina obsahují okolo 5 do okolo 6 atomů uhlíku. Prefix „aza“, „oxo“ nebo „thia“ před heteroarylovou skupinou nebo heterocyklylovou skupinou znamenají, že je přítomen alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry jako kruhový atom. Kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina je případně substituována jedním nebo více substituenty kruhového systému, kde „substituent kruhového systému“ má význam definovaný zde. Atom dusíku heteroarylové části kondenzované heteroarylheterocyklylové skupiny je případně oxidován na odpovídající N-oxid. Atom dusíku nebo síry heterocyklylové části kondenzované heteroarylheterocyklylové skupiny je případně oxidován na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Příklady výhodných kondenzovaných heteroarylheterocyklylových skupin jsou 2,3-dihydro-1H

pyrrol[3,4-b]chinolin-2-ylová skupina, 1,2,3,4-
 tetrahydrobenz[b][1,7]naftyridin-2-ylová skupina, 1,2,3,4-
 tetrahydrobenz[b][1,6]naftyridin-2-ylová skupina, 1,2,3,4-
 tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-2-ylová skupina, 1,2,3,4-
 tetrahydro-9H-pyrido[4,3-b]indol-2-ylová skupina, 2,3-dihydro-
 1H-pyrrolo[3,4-b]indol-2-ylová skupina, 1H-2,3,4,5-
 tetrahydroazepino[3,4-b]indol-2-ylová skupina, 1H-2,3,4,5-
 tetrahydroazepino[4,3-b]indol-3-ylová skupina, 1H-2,3,4,5-
 tetrahydroazepino[4,5-b]indol-2-ylová skupina, 5,6,7,8-
 tetrahydro[1,7]naftyridinylová skupina, 1,2,3,4-
 tetrahydro[2,7]naftyridinylová skupina, 2,3-
 dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridylová skupina, 2,3-
 dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridylová skupina, 3,4-dihydro-2H-1-
 oxa[4,6]diazanaftalenyl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-
 c]pyridylová skupina, 6,7-dihydro[5,8]diazanaftalenylová
 skupina, 1,2,3,4-tetrahydro[1,5]naftyridinylová skupina,
 1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyridinylová skupina, 1,2,3,4-
 tetrahydro[1,7]naftyridinylová skupina, 1,2,3,4-
 tetrahydro[1,8]naftyridinylová skupina, 1,2,3,4-
 tetrahydro[2,6]naftyridinylová skupina a podobně, kde vazba
 k mateřské části je přes nearomatický atom uhlíku.

„Kondenzovaná heterocyklylheteroarylová skupina“ znamená skupinu odvozenou od kondenzované heteroarylheterocyklylové skupiny jak je zde definována, odstraněním atomu vodíku z heteroarylové části. Příklady kondenzované heterocyklylheteroarylové skupiny jsou jak je zde popsáno pro kondenzovanou heteroarylheterocyklylovou skupinu, s výjimkou, že vazba k mateřské části je přes aromatický atom uhlíku.

„Arylalkylová skupina“ je aryl-alkylová skupina, kde aryllová skupina a alkylová skupina jsou definovány výše. Výhodné arylalkylové skupiny obsahují nižší alkylovou skupinu.

Příklady arylalkylových skupin jsou benzylová skupina, 2-fenethylová skupina a naftalenmethylová skupina.

„Arylalkenylová skupina“ je aryl-alkenylová skupina, kde arylová a alkenylová skupina jsou definovány výše. Výhodné arylalkenylové skupiny obsahují nižší alkenylovou část. Příkladem arylalkenylové skupiny je 2-fenethenylová skupina a 2-naftylethenylová skupina.

„Arylalkinylová skupina“ je aryl-alkinylová skupina, kde arylová a alkinylová skupina jsou definovány výše. Výhodné arylalkinylové skupiny obsahují nižší alkinylovou část. Příkladem arylalkinylové skupiny je fenylacetylenylová skupina a naftylacetylenylová skupina.

„Heteroarylalkylová skupina“ je heteroaryl-alkylová skupina, kde heteroarylová skupina a alkylová skupina jsou definovány podle vynálezu. Výhodná heteroarylalkylová skupina obsahuje nižší alkylovou skupinu. Příklady heteroarylalkylových skupin jsou pyridylmethylová skupina, 2-(furan-3-yl)ethylová skupina a chinolin-3-ylmethylová skupina.

„Heteroarylalkenylová skupina“ je heteroaryl-alkenylová skupina, kde heteroarylová skupina a alkenylová skupina jsou definovány podle vynálezu. Výhodné heteroarylalkenylové skupiny obsahují nižší alkenylovou skupinu. Příklady heteroarylalkenylových skupin jsou 2-(pyrid-3-yl)ethenylová skupina a 2-(chinolin-3-yl)ethenylová skupina.

„Heteroarylalkinylová skupina“ je heteroaryl-alkinylová skupina, kde heteroarylová skupina a alkinylová skupina jsou definovány podle vynálezu. Výhodné heteroarylalkinylové skupiny obsahují nižší alkinylovou skupinu. Příklady heteroarylalkinylových skupin jsou pyrid-3-ylacetylenylová skupina a chinolin-3-ylacetylenylová skupina.

„Hydroxyalkylová skupina“ je HO-alkylová skupina, kde alkylová skupina je definována podle vynálezu. Výhodná hydroxyalkylová skupina obsahuje nižší alkylovou skupinu. Další výhodné hydroxyalkylové skupiny obsahují více než jednu

hydroxyalkylovou skupinu. Mezi příklady hydroxyalkylových skupin patří hydroxymethylová skupina a 2-hydroxyethylová skupina.

„Hydroxyalkylen-O- skupina“ je HO-alkylen-O- skupina, kde alkylenová skupina je definována podle vynálezu. Výhodné hydroxyalkylen-O- skupiny obsahují nižší alkylenovou skupinu. Mezi příklady hydroxyalkylen-O- skupin patří hydroxymethoxylová skupina a 2-hydroxyethoxylová skupina.

„Acylová skupina“ je skupina H-CO- nebo skupina alkyl-CO-, kde alkylová skupina je definována výše. Výhodné acylové skupiny obsahují nižší alkylovou skupinu. Mezi příklady acylových skupin patří formylová skupina, acetylová skupina, propanoylová skupina, 2-methylpropanoylová skupina, butanoylová skupina a palmitoylová skupina.

„Aroylová skupina“ je skupina aryl-CO-, kde aroylová skupina je definována podle vynálezu. Mezi příklady patří benzoylová skupina a 1- a 2-naftoylová skupina.

„Heteroaroylová skupina“ je skupina heteroaryl-CO-, kde heteroarylová skupina je definována podle vynálezu. Mezi příklady heteroaroylových skupin patří nikotinoylová skupina a pyrrol-2-ylkarbonylová skupina a 3-chinolinkarbonylová skupina.

„Alkoxy skupina“ je skupina alkyl-O-, kde alkylová skupina je definována podle vynálezu. Mezi příklady alkoxy skupin patří methoxy skupina, ethoxy skupina, n-propoxy skupina, i-propoxy skupina, n-butoxy skupina a heptoxy skupina.

„Alkoxyalkylen-O-„ skupina je alkoxy-alkylen-O- skupina, kde alkoxy a alkylenové skupiny mají význam uvedený shora. Příklady alkoxy-alkylenových-O- skupin jsou methoxymethoxy skupina, methoxyethoxy skupina, methoxy-n-propoxy skupina, methoxy-n-butoxy skupina a methoxyheptoxy skupina.

„Aryloxy skupina“ je skupina aryl-O-, kde aroylová skupina je definována podle vynálezu. Mezi příklady aryloxy skupin patří fenoxyskupina a naftoxyskupina.

„Arylalkyloxyskupina“ je skupina arylalkyl-O-, kde arylalkylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady arylalkyloxyskupin patří benzyloxyskupina a 1- nebo 2-naftalenmethoxyskupina.

„Alkylthioskupina“ je skupina alkyl-S-, kde alkylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady alkylthioskupin patří methylthioskupina, ethylthioskupina, i-propylthioskupina a heptylthioskupina.

„Arylthioskupina“ je skupina aryl-S-, kde arylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady arylthioskupin patří fenylthioskupina a naftylthioskupina.

„Arylalkylthioskupina“ je skupina arylalkyl-S-, kde arylalkylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady arylalkylthioskupin patří benzylthioskupina.

„Skupina vzorce Y^1Y^2N- “ znamená substituovanou nebo nesubstituovanou aminoskupinu, kde Y^1 a Y^2 jsou definovány podle vynálezu. Mezi příklady výhodných aminoskupin patří aminoskupina (H_2N-), methylaminoskupina, ethylmethylaminoskupina, dimethylaminoskupina a diethylaminoskupina.

„Alkoxykarbonylová skupina“ je skupina alkyl-O-CO-, kde alkylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady alkoxykarbonylových skupin patří methoxykarbonylová skupina a ethoxykarbonylová skupina.

„Aryloxykarbonylová skupina“ je skupina aryl-O-CO-, kde arylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady aryloxykarbonylových skupin patří fenoxykarbonylová skupina a naftoxykarbonylová skupina.

„Arylalkoxykarbonylová skupina“ je skupina arylalkyl-O-CO-, kde arylalkylová skupina je definovaná podle vynálezu. Mezi příklady arylalkoxykarbonylových skupin patří benzyloxykarbonylová skupina.

„ Y^1Y^2NCO- skupina“ je substituovaná nebo nesubstituovaná karbamoylová skupina, kde Y^1 a Y^2 je skupina definovaná podle

vynálezu. Mezi příklady této skupiny patří karbamoylová skupina ($\text{H}_2\text{NCO}-$) a dimethylkarbamoylová skupina ($\text{Me}_2\text{NCO}-$).

„ $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{NSO}_2-$ skupina“ je substituovaná nebo nesubstituovaná sulfamoylová skupina, kde Y^1 a Y^2 je skupina definovaná podle vynálezu. Mezi příklady této skupiny patří sulfamoylová skupina (H_2NSO_2-) a dimethylsulfamoylová skupina (Me_2NSO_2-).

„Sulfoskupina“ je skupina HO-SO_2- .

„Sulfoalkylová skupina“ je skupina $\text{HO-SO}_2\text{-alkyl-}$, kde alkylová skupina je definována podle vynálezu. Mezi příklady $\text{HO-SO}_2\text{-alkyl-}$ skupiny patří sulfomethylová skupina, sulfoethylová skupina a sulfopropylová skupina.

„Alkylsulfonylová skupina“ je skupina alkyl-SO_2- , kde alkylová skupina je definovaná podle vynálezu. Výhodná alkylsulfonylová skupina obsahuje nižší alkylovou skupinu.

„Alkylsulfinylová skupina“ je skupina alkyl-SO- , kde alkylová skupina je definovaná podle vynálezu. Výhodná alkylsulfinylová skupina obsahuje nižší alkylovou skupinu.

„Arylsulfonylová skupina“ je skupina aryl-SO_2- , kde aryllová skupina je definovaná podle vynálezu.

„Arylsulfinylová skupina“ je skupina aryl-SO- , kde aryllová skupina je definovaná podle vynálezu.

„Haloskupina“ nebo „atom halogenu“ je atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu. Výhodný je atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu a výhodnější je atom fluoru nebo atom chloru.

„Substituent kruhového systému“ znamená substituent, který případně nahrazuje atom vodíku na aromatickém nebo nearomatickém kruhovém systému. Substituenty kruhového systému se zvolí ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu, aryllovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, arylalkenylovou skupinu, arylalkinylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, heteroarylalkinylovou skupinu, hydroxyskupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyskupinu, aryloxyskupinu, heteroaryloxyskupinu, heterocyklyloxyskupinu,

heterocyklenyloxyskupinu, arylalkoxyskupinu, acylovou skupinu, aroylovou skupinu, halogenovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, hydroxyalekylen-O- skupinu, alkoxyalkylen-O- skupinu, Y^1Y^2 -NCO-alkylen-O- skupinu, Y^1Y^2 -N-alkylen-O- skupinu, heterocyklylalkylen-O- skupinu, karboxyskupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, aryloxykarbonylovou skupinu, arylalkoxykarbonylovou skupinu, sulfoskupinu, alkylsulfonylovou skupinu, arylsulfonylovou skupinu, heteroarylsulfonylovou skupinu, alkylsulfinylovou skupinu, arylsulfinylovou skupinu, heteroarylsulfinylovou skupinu, alkylthioskupinu, arylthioskupinu, heteroarylthioskupinu, arylalkylthioskupinu, heteroarylalkylthioskupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkenylovou skupinu, heterocyklylovou skupinu, heterocyklenylovou skupinu, heterocykloalkylovou skupinu, heterocyklenylalkylovou skupinu, aryldiazoskupinu, heteroaryldiazoskupinu, amidinovou skupinu, 1-azaheterocyklylkarbonylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, Y^1Y^2 N- skupinu, Y^1Y^2 N-alkyl- skupinu, (Y^1Y^2 N- a hydroxy)alkyl- skupinu, Y^1Y^2 N-alkenyl- skupinu, Y^1Y^2 N-alkinyl- skupinu, Y^1Y^2 NCO- skupinu, Y^1Y^2 NCO-alkyl- skupinu, Y^1Y^2 N-NCONH- skupinu, Y^1Y^2 NCO₂- skupinu, a Y^1Y^2 NSO₂- skupinu, kde Y^1 a Y^2 jsou nezávisle atom vodíku, alkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, Y^1Y^2 N- alkyl skupina, arylová skupina, arylakylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heterocyklylalkylová skupina, heterocyklenylalkylová skupina, sulfoalkylová skupina nebo když substituent je Y^1Y^2 N- skupina nebo Y^1Y^2 N-alkyl- skupina, potom jedno z Y^1 a Y^2 je H-CO- skupina, alkyl-CO- skupina, aryl-CO- skupina, heterocyklyl-CO- skupina a ostatní z Y^1 a Y^2 je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina nebo arylalkylová skupina. Jestliže kruhový systém je nasycený nebo částečně nasycený, potom „substituent

kruhového systému" dále zahrnuje methylenovou skupinu ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$), oxoskupinu ($\text{O}=\text{}$) a thioxoskupinu ($\text{S}=\text{}$).

„Chemická vazba“ je přímá vazba.

„Solvát“ znamená fyzikální spojení sloučeniny podle předkládaného vynálezu s jednou nebo více molekulami rozpouštědla. Toto fyzikální spojení zahrnuje mnoho stupňů iontové a kovalentní vazby, včetně vodíkové vazby. V určitých případech je možné solvát izolovat, například když je jedna nebo více molekul rozpouštědla začleněna do krystalové mřížky pevného krystalu. „Solvát“ zahrnuje jak fázi roztoku, tak izolovatelné solváty. Mezi příklady solvátů patří ethanoláty, methanoláty a podobně. „Hydrát“ je solvát, kde rozpouštědlem je voda.

„Proléčivo“ znamená formu sloučeniny vzorce I, vhodnou pro podávání pacientovi bez nežádoucí toxicity, dráždění, alergické reakce a podobně a je účinné při požadovaném použití. Mezi tyto formy patří formy ketalu, esteru a obojetného iontu. Proléčivo se převádí *in vivo* na sloučeninu obecného vzorce I například pomocí hydrolýzy v krvi. Diskuse tohoto jevu je uvedena například v T. Higuchi a V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, A. C. S. Symposium Series, a v Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, přičemž obě tyto publikace jsou zde uvedeny jako odkazy.

„Skupina chránící kyselinu“ je snadno odstranitelná skupina, která je odborníkům pracujícím v této oblasti známá pro chránění kyselé skupiny proti nežádoucí reakci během syntézy a která se nechá selektivně odstranit. Použití skupin chránících kyselinu proti nežádoucí reakci během syntézy je odborníkům pracujícím v této oblasti dobře známé a také je známo mnoho takových chránících skupin, které se rozsáhle používají v chránění karboxylových skupin v oblasti penicilinů a cefalosporinů, jak je popsáno v US patentech č. 3 840 556 a

3 719 667, uváděné zde jako odkaz. Vhodné chránicí skupiny jsou uvedeny například v T.H. Greene a P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Příklady chránících skupin karboxylové kyseliny jsou estery, jako je methoxymethylová skupina, methylthiomethylová skupina, tetrahydropyranylová skupina, substituovaná a nesubstituovaná fenylacylová skupina, 2,2,2-trichlorethylová skupina, terc.butylová skupina, cinnamylová skupina, dialkylaminoalkylová skupina (například dimethylaminomethylová skupina a podobně), trimethylsilylová skupina a podobně a amidové skupiny a hydrazidové skupiny, včetně N,N-dimethylové skupiny, 7-nitroindolylové skupiny, hydrazidové skupiny, N-fenylhydrazidové skupiny; nižší alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku (například methylová skupina, ethylová skupina nebo terc.butylová skupina a podobně); a jejich substituované deriváty, jako je alkoxybenzylová skupina nebo nitrobenzylová skupina a podobně; alkanoyloxyalkylové skupiny, jako je pivaloyloxymethylová skupina nebo propionyloxymethylová skupina a podobně; aroyloxyalkylové skupiny, jako je benzoyloxyethylová skupina a podobně; alkoxykarbonylalkylové skupiny, jako je methoxykarbonylmethylová skupina, cyklohexyloxykarbonylmethylová skupina a podobně; alkoxykarbonyloxyalkylové skupiny, jako je terc.butyloxykarbonyloxymethylová skupina a podobně; alkoxykarbonylaminoalkylové skupiny, jako je terc.butyloxykarbonylaminomethylová skupina a podobně; alkylaminokarbonylaminoalkylové skupiny, jako je methylaminokarbonylaminomethylová skupina a podobně; alkanoylaminoalkylové skupiny, jako je acetylaminomethylová skupina a podobně; heterocyklickarbonyloxyalkylové skupiny, jako je 4-methylpiperazinyloxykarbonyloxymethylová skupina a podobně; dialkylaminokarbonylalkylové skupiny, jako je dimethylaminokarbonylmethylová skupina a podobně; (5-(nižší

alkyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)alkylové skupiny, jako je 5-terc.butyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylová skupina a podobně; a (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)alkylové skupiny jako je (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylová skupina a podobně.

„Skupina chránící amin“ je snadno odstranitelná skupina, která je odborníkům pracujícím v této oblasti známá pro chránění aminoskupiny proti nežádoucí reakci během syntézy a která se nechá selektivně odstranit. Použití skupin chránících atom dusíku proti nežádoucí reakci během syntézy je odborníkům pracujícím v této oblasti dobře známé a také je známo mnoho takových chránících skupin, například z T.H. Greene a P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, druhé vydání, John Wiley & Sons, New York (1991), přičemž tato publikace je zde uvedena jako odkaz. Výhodnými skupinami chránícími atom dusíku jsou formylová skupina, acetylová skupina, chloracetylová skupina, trichloracetylová skupina, o-nitrofenylacetylová skupina, o-nitrofenoxyacetylová skupina, trifluoracetylová skupina, acetoacetylová skupina, 4-chlorbutyrylová skupina, isobutyrylová skupina, o-nitrocinnamoylová skupina, pikolinoylová skupina, acylisothiokyanátová skupina, aminokaproylová skupina, benzoylová skupina a podobně a acyloxyskupina, jako je methoxykarbonylová skupina, 9-fluorenylmethoxykarbonylová skupina, 2,2,2-trifluorethoxykarbonylová skupina, 2-trimethylsilylethoxykarbonylová skupina, vinyloxykarbonylová skupina, allyloxykarbonylová skupina, t-butyloxykarbonylová skupina (BOC), 1,1-dimethylpropinyloxykarbonylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina (CBZ), p-nitrofenylsulfinylová skupina, p-nitrobenzyloxykarbonylová skupina, 2,4-dichlorbenzyloxykarbonylová skupina a podobně.

„Skupina chránící amin nestálá v kyselině“ znamená skupinu chránící amin jak je definována shora, která se snadno odštěpí působením kyseliny, přičemž je relativně stabilní vůči ostatním reakčním složkám. Výhodná skupina chránící amin nestálá v kyselině je terc.butoxykarbonylová skupina (BOC).

„Skupina chránící amin nestálá při hydrogenaci“ je skupina chránící amin jak je definována shora, která je se snadno odštěpí hydrogenací, přičemž je relativně stabilní vůči ostatním reakčním složkám. Výhodná skupina chránící amin nestálá při hydrogenaci je benzyloxykarbonylová skupina (CBZ).

„Skupina chránící kyselinu nestálá při hydrogenaci“ je skupina chránící kyselinu jak je definována shora, která je se snadno odštěpí hydrogenací, přičemž je relativně stabilní vůči ostatním reakčním složkám. Výhodná skupina chránící kyselinu nestálá při hydrogenaci je benzylová skupina.

„Skupina chránící thiol“ znamená skupinu chránící thiolovou skupinu, která se snadno odštěpí některými reakčními složkami, přičemž zůstává relativně stabilní vůči ostatním reakčním složkám. Použití skupin chránících thiolovou skupinu proti nežádoucí reakci během syntézy je odborníkům pracujícím v této oblasti dobře známé a také je známo mnoho takových chránících skupin, například z T.H. Greene a P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, druhé vydání, John Wiley & Sons, New York (1991), přičemž tato publikace je zde uvedena jako odkaz. Příklady skupin chránících thiolovou skupinu jsou tritylová skupina (Trt), acetamidomethylová skupina (Acm) a podobně.

„Skupina chránící hydroxyskupinu“ znamená skupinu chránící hydroxyskupinu, která se snadno odštěpí některými reakčními složkami, přičemž zůstává relativně stabilní vůči ostatním reakčním složkám. Použití skupin chránících hydroxyskupinu proti nežádoucí reakci během syntézy je odborníkům pracujícím v této oblasti dobře známé a také je známo mnoho takových chránících skupin, například z T.H. Greene a P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, druhé vydání, John Wiley & Sons, New York (1991), přičemž tato publikace je zde uvedena jako odkaz. Příklady skupin chránících hydroxyskupinu jsou terc.butylová skupina, benzylová skupina, tetrahydropyranylová skupina a podobně.

Výhodným provedením vynálezu je způsob léčení fyziologických poruch, které je možné upravit pomocí inhibice faktoru Xa, kdy tento způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce I pacientovi v případě, že takovou léčbu potřebuje.

Výhodná sloučenina podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde R je arylová skupina, heteroarylová skupina nebo heterocyklylová skupina; výhodněji je R substituovaná fenylová skupina.

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde R je případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná fenylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná fenylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou), případně substituovaná (cykloalkylová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou), případně substituovaná (cykloalkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná cykloalkenylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná cykloalkenylovou skupinou), případně substituovaná (cykloalkenylová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou), případně substituovaná (cykloalkenylová skupina substituovaná fenylovou skupinou), případně substituovaná (cykloalkenylová skupina substituovaná cykloalkenylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná

heterocyklylovou skupinou, případně substituovaná (cykloalkylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou), případně substituovaná (heterocyklylová skupina substituovaná fenylovou skupinou), případně substituovaná (heterocyklylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou), případně substituovaná (cykloalkenylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou), případně substituovaná (heterocyklylová skupina substituovaná fenylovou skupinou), případně substituovaná (heterocyklylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou), kde výraz „případně substituovaná“ před výrazem v závorkách znamená, že fenylová skupina, heteroarylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, heterocyklylová skupina nebo heterocyklylová skupina může být dále substituována jak se uvádí v jejich definicích.

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde R je případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná fenylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná fenylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou, případně substituovaná (cykloalkylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou), případně substituovaná (heterocyklylová skupina substituovaná fenylovou skupinou), případně substituovaná (heterocyklylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná

heterocyklenylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná heterocyklenylovou skupinou), případně substituovaná (cykloalkenylová skupina substituovaná heterocyklenylovou skupinou), případně substituovaná (heterocyklenylová skupina substituovaná fenylovou skupinou), případně substituovaná (heterocyklenylová skupina substituovaná heterocyklenylovou skupinou), kde výraz „případně substituovaná“ před výrazem v závorkách znamená, že fenylová skupina, heteroarylová skupina, cykloalkenylová skupina, cykloalkenylová skupina, heterocyklylová skupina nebo heterocyklenylová skupina může být dále substituována jak se uvádí v jejich definicích.

Výhodnější sloučenina podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde R je případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou) a případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heterocyklenylovou skupinou).

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde R je případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou) a případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heterocyklenylovou skupinou); L^2 se váže k uvedené fenylové skupině v poloze 1 fenylové části a uvedená heterocyklylová skupina, heterocyklenylová skupina nebo heteroarylová skupina se váže k uvedené fenylové části ve 4-poloze fenylové části.

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde X je NR^1 .

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 je atom vodíku.

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde R^8 je atom vodíku.

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 spolu tvoří $=NR^4$.

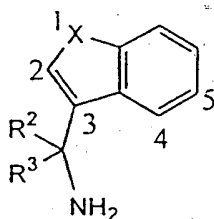
Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde R^4 je atom vodíku, hydroxyskupina, výhodněji je vodík.

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde R^5 je alkylová skupina; výhodněji je methylová skupina.

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde R^6 a R^7 jsou atom vodíku.

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde L^1 je alkylenová skupina; výhodněji je ethylenová skupina.

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde L^1 je vázána v 5-poloze části



Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde L^2 je chemická vazba nebo alkylenová skupina.

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde L^2 je chemická vazba.

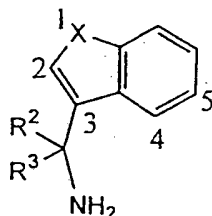
Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde X^1 je O.

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde Q je $-NR^8CO-$, $-CONR^8-$, $-NR^8SO_2-$ nebo $-SO_2NR^8-$; výhodněji je $-NR^8CO-$.

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde R^8 a R^8 jsou vodík.

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde n je 2.

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde L^1 je vázána v poloze 5 části



R je případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná pyridinonylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná pyrrolopyrimidinylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná pyridazinylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná pyridazinonylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná pyridylovou skupinou) nebo případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná pyrimidinylovou skupinou).

Další výhodnou sloučeninou podle vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde R je substituovaná (fenylová skupina substituovaná pyrimidinylovou skupinou), kde uvedená pyrimidinylová skupina je substituovaná alespoň jedním substituentem kruhu vybraným ze souboru, který zahrnuje alkoxy skupinu, skupinu Y^1Y^2-N -alkyl-, skupinu Y^1Y^2-N -, azaheterocyklylovou skupinu, skupinu Y^1Y^2NCO -alkylen-O-, skupinu azaheterocyklylalkylen-O- a skupinu Y^1Y^2N -alkylen-O-; a Y^1 a Y^2 jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, skupinu Y^1Y^2N -alkyl, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, heterocyklylalkylovou skupinu, heterocyklenylalkylovou skupinu nebo sulfoalkylovou skupinu; nebo když Y^1 je skupina $H-CO$ -,

skupina alkyl-CO-, skupina aryl-CO- nebo skupina heterocyklyl-CO-, potom Y^2 je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina nebo arylalkylová skupina.

Do rozsahu sloučenin obecného vzorce I jsou zahrnuty také sloučeniny, kde R^2 a R^3 spolu tvoří $=NR^4$, kde R^4 je R_5O_2C- , R^5O- , kyanoskupina, R^5CO- , případně substituovaná nižší alkylová skupina, nitroskupina nebo skupina R^6R^7N- . Takové deriváty samotné mohou zahrnovat biologicky aktivní sloučeninu, vhodnou pro léčení fyziologických poruch, které je možné upravit pomocí inhibice faktoru X_a , podáváním terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi v případě, že pacient trpí takovými fyziologickými stavy nebo mohou působit jako proléčiva takových biologicky aktivních sloučenin, které jsou z nich tvořeny při uvedených fyziologických stavech.

Sloučeniny podle vynálezu jsou vybrány z následujících:

N-(2-[3-Karbamimidoyl-5-indolyl]ethyl)-4-pyrid-3-ylbenzamid;

N-(2-[3-Karbamimidoyl-5-indolyl]ethyl)-4-(pyrimidin-5-yl)benzamid);

2-(3-Karbamimidoyl-5-indolyl)ethylamid 5-(pyrid-2-yl)thiofen-2-karboxylové kyseliny;

Ethylester N-(2-[3-karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-6-morfolin-4-yl nikotinamid 4-(5-2[-{3-karbamimidoylindol-5-yl}ethylkarbamoyl]pyridin-2-yl)piperazin-1-karboxylové kyseliny;

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-6-imidazol-1-yl nikotinamid;

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-imidazol-1-ylbenzamid;

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(3H-imidazol-4-yl)benzamid;

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(1,2,4)thiadiazol-5-ylbenzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-karbamoyl-1-methylethylbenzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-[N-(2-methoxyethyl)]karbamoyl-1-methylethylbenzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(terc.butyl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(pyridazin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-2-methyl-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid;
(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)amid 3',4'-dimethoxybifenyl-4-karboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(6-methoxypyrid-3-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxypyrid-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-furo[3,2-c]pyridin-2-ylbenzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-3-chlor-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-oxo-1,6-dihydropyrid-3-yl)benzamid;
4-(3-Amino-1,1-dimethylpropyl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-2-(4-chlorfenyl)acetamid;

[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny;
N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-6-(2-hydroxyethylamino)nikotinamid;
N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-6-pyrrol-1-ylnikotinamid;
N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-6-pyrazol-1-ylnikotinamid;
N-(2-[3-Karbamimidoyl-1-methylindol-5-yl]ethyl)-4-methoxypyrid-3-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-3-chlorbenzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-2-(3-chlorfenyl)acetamid;
4-(2-Aminomethylpyridin-4-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;
Amid 4-{4-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenylpyridin-2-karboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-(N,N-dimethylaminomethyl)pyridin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-methoxypyridazin-3-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(2-dimethylaminoethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(3-dimethylaminopropyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dimethylaminoethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-methoxypyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(1-[2-
 dimethylaminoethyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(1-karbamoylmethyl-6-
 oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid;
 4-(3-Amino-[1,2,4]triazin-6-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-
 5-yl)ethyl]benzamid;
 4-(3-Amino-[1,2,4]triazin-5-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-
 5-yl)ethyl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(3-oxo-2,3-
 dihydro[1,2,4]triazin-6-yl)benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(5-oxo-4,5-
 dihydro[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-oxopiperidin-3-
 yl)benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(morfolin-4-
 ylethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-
 dimethylaminopropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-([2-
 dimethylaminoethyl]methylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 2-[(4-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-
 yl)ethylkarbamoyl]fenyl}pyrimidin-2-
 yl)methylamino]ethansulfonová kyselina;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[methyl-
 (2(S),3(R),4(R),5(R),6-pentahydroxyhexyl)amino]pyrimidin-4-
 yl}benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[methyl-
 (2(S),3(R),4(S),5(R),6-pentahydroxyhexyl)amino]pyrimidin-4-
 yl}benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

2-[(4-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}pyrimidin-2-yl)methylamino]ethansulfonová kyselina;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-imidazol-1-ylpropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[(2-diethylaminoethyl)methylamino]pyrimidin-4-yl}benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-diizopropylaminoethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dibutylaminoethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-morfolin-4-yl-propylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-diethylaminopropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-piperidin-1-yl-propylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-{[2-(ethylmethylamino)ethyl]methylamino}pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-dimethylaminopentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-morfolin-4-ylpentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-piperidin-1-ylpentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-pyrrolidin-1-ylpentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-oxohexahydropyrimidin-5-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1,3-dimethyl-2-oxohexahydropyrimidin-5-yl)benzamid;
4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid}-3-[(2-methoxyethyl)amid] bifenyl-3,4'-dikarboxylové kyseliny;
[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 3'-(morfolin-4-karbonyl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny;
4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid}-3-[(2-morfolin-4-ylethyl)amid] bifenyl-3,4'-dikarboxylové kyseliny;
4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid}-2-[(3-diethylaminopropyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny;
4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid}-2-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny;
4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid}-2-[(3-piperidin-1-ylpropyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny;
4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid}-2-[(4-dimethylaminobutyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny;
4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid}-2-[(2,3-dihydroxypropyl)methylamid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny;
4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid}-2-[(2,3-dihydroxypropyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid;
4-[(4-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]karbamoyl}fenyl)pyrimidin-2-yl)methylamino]butanová kyselina;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(karbamoylmethyl-N-methylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-pyrrolidin-1-ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-piperidin-1-ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-piperidin-1-ylbutylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-diethylaminobutylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-morfolin-4-ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-dimethylaminohexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(dimethylaminobutylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

4-[2-(Bicyklo[2;2;1]hept-2-ylamino)pyrimidin-4-yl]-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;

Amid 1-(4-{4-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}pyrimidin-2-yl)pyrrolidin-2-karboxylové kyseliny;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[(2-hydroxyethyl)-N-methylamino]pyrimidin-4-yl}benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[(2-(cyklopropylmethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-methoxyethyl)methylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[(2-hydroxyethyl)propylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-piperidin-1-ylpyrimidin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(ethylmethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2,3-dihydroxypropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-[(2,3-dihydroxypropyl)methylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-((s)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-piperazin-1-ylpyrimidin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)-4-[2-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)ethylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-methoxypropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxyethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-methoxyethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(1-karbamoylethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-dimethylaminohexyloxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-oxopiperidin-3-yloxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dimethylaminoethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 3'-(2-dimethylaminoethoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxopyridin-2-yl)benzamid;
[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 2'-(2-dimethylaminoethoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny;
[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 2'-(3-dimethylaminopropoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny;
[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 3'-(3-dimethylaminopropoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxopyridin-3-yl)benzamid;
4-[2-(Acetylaminomethyl)pyridin-4-yl]-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;
(4-[4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl]pyridin-2-ylmethyl)amid piperidin-4-karboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(3-dimethylaminopropyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]benzamid;
(5-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}-2-oxo-2H-pyridin-1-yl)acetamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{1-[(2-dimethylaminoethylkarbamoyl)methyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl}benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(4-dimethylaminopiperidin-1-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[4-(2-dimethylaminoethylamino)piperidin-1-yl]benzamid;
4-(4-Aminopiperidin-1-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(4-methoxypiperidin-1-yl)benzamid;
4-(4-Acetylaminopiperidin-1-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;
4-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;
Amid 4-{4-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}piperidin-1-karboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-methyl-1-oxypiperidin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-methansulfonylpiperidin-4-yl)benzamid;
4-(2-Acetyl-amino-1,1-dimethylethyl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-methansulfonylamino-1,1-dimethylethyl)benzamid;
(2-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}-2-methylpropyl)amid piperidin-4-karboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1,1-dimethyl-2-ureidoethyl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-ethylureido)-1,1-dimethylethyl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-dimethylamino-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxypyridin-4-yloxy)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-piperidin-4-ylbenzamid;
4-(2-Amino-1,1-dimethylethyl)-N-(2-[3-karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(6-[2-dimethylaminoethoxy]pyridin-3-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-pyrid-4-ylbenzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(4-karbamoylfenyl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(4-methoxyfenyl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-(5-methoxyindol-2-yl)karboxamid;

N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-(6-chlorbenzothiofen-2-yl) karboxamid;

N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(4-benzyloxyfenyl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-chlorbenzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(methylsulfonyl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(aminosulfonyl)benzamid;

4-(3-Aminoprop-1-ynyl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;

5-{4-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}-2-oxo-2H-pyridin-1-yl)octová kyselina; a

3-Karbamimidoyl-5-{2-[4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoylamino]propyl}indol.

Výhodnější sloučeniny podle vynálezu jsou následující:

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(pyridazin-4-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-2-methyl-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(6-methoxypyrid-3-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxypyrid-4-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-3-chlor-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(6-oxo-1,6-dihydropyrid-3-yl)benzamid;

4-(3-Amino-1,1-dimethylpropyl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;

4-(2-Aminomethylpyridin-4-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;

Amid 4-{4-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-

yl)ethylkarbamoyl]fenylpyridin-2-karboxylové kyseliny;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-(N,N-dimethylaminomethyl)pyridin-4-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-methoxypyridazin-3-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(2-dimethylaminoethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(3-dimethylaminopropyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dimethylaminoethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-methoxypyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(1-[2-dimethylaminoethyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-oxopiperidin-3-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(morfolin-4-ylethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-dimethylaminopropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-([2-dimethylaminoethyl]methylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

2-[(4-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}pyrimidin-2-yl)methylamino]ethansulfonová kyselina;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[methyl-(2(S), 3(R), 4(R), 5(R), 6-pentahydroxyhexyl) amino]pyrimidin-4-yl}benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[methyl-(2(S), 3(R), 4(S), 5(R), 6-pentahydroxyhexyl) amino]pyrimidin-4-yl}benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-imidazol-1-ylpropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[(2-diethylaminoethyl)methylamino]pyrimidin-4-yl}benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-diizopropylaminoethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dibutylaminoethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-morfolin-4-yl-propylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-diethylaminopropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-piperidin-1-yl-propylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-{{2-(ethylmethylamino)ethyl}methylamino}pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-dimethylaminopentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-morfolin-4-ylpentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-piperidin-1-ylpentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-pyrrolidin-1-ylpentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-oxohexahydropyrimidin-5-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1,3-dimethyl-2-oxohexahydropyrimidin-5-yl]benzamid;
4'-{{2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl}amid}-3-[(2-methoxyethyl)amid] bifenyl-3,4'-dikarboxylové kyseliny;
4'-{{2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl}amid}-3-[(2-morfolin-4-ylethyl)amid] bifenyl-3,4'-dikarboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid;
4-[(4-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]karbamoyl}fenyl}pyrimidin-2-yl)methylamino]butanová kyselina;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(
(karbamoylmethyl-N-methylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-pyrrolidin-1-
ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-piperidin-1-
ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-piperidin-1-
ylbutylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-
diethylaminobutylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-morfolin-4-
ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-
dimethylaminohexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-
(dimethylaminobutylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
4-[2-(Bicyklo[2;2;1]hept-2-ylamino)pyrimidin-4-yl]-N-[2-(3-
karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[(2-
hydroxyethyl)-N-methylamino]pyrimidin-4-yl}benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-morfolin-4-
ylpyrimidin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[(2-
(cyklopropylmethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-[(2-
methoxyethyl)methylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-
hydroxypropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[(2-
hydroxyethyl)propylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-piperidin-1-ylpyrimidin-4-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(ethylmethyldamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2,3-dihydroxypropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-[(2,3-dihydroxypropyl)methyldamino]pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-((s)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-piperazin-1-ylpyrimidin-4-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)-4-[2-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)ethylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-methoxypropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxyethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-methoxyethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(1-karbamoylethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-dimethylaminohexyloxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dimethylaminoethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxypyridin-2-yl)benzamid;
[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 2'-(2-dimethylaminoethoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny;
[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 2'-(3-dimethylaminopropoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxypyridin-3-yl)benzamid;
4-[2-(Acetylaminomethyl)pyridin-4-yl]-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;
(4-[4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl]pyridin-2-ylmethyl)amid piperidin-4-karboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(3-dimethylaminopropyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl]benzamid;
4-(2-Amino-1,1-dimethylethyl)-N-(2-[3-karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)benzamid; a
N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-pyrid-4-ylbenzamid.

Je třeba vzít v úvahu, že předkládaný vynález zahrnuje všechny vhodné kombinace konkrétních a vhodných skupin zde uváděné.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit aplikací nebo adaptací známých způsobů, čímž se miní způsoby, které jsou používány nebo popsány v literatuře nebo způsoby podle vynálezu popsány v předkládaném vynálezu

Jeden z aspektů předkládaného vynálezu zahrnuje syntézu různě substituovaných indolových, benzofuranových nebo benzothiofenových heterocyklů. Tyto syntézy se provedou například funkcionalizací specifických prekurzorů, následovanou syntézou kruhu nebo derivatizací předem vytvořeného kruhového systému. V chemické literatuře je

popsána řada možností k syntéze a funkcionalizaci shora uvedených heterocyklů (přehled viz. (a) Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.F.V. Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol 2, 119, 607. Elsevier Science 1996 a odkazy zde uvedené. (b) Ketcha, D.M. Prog. Heterocycl. Chem. 1997, 9, 97 a odkazy zde uvedené. (c) Hughes, D.L. Org. Prep. Proced. Int. 1993, 26, 607).

Zvláště výhodná preparativní metoda podle vynálezu je popsána ve schématu 1. Bromindoly mohou být metalovány za použití hydridu sodného nebo jiné silné báze při teplotě okolo teploty místnosti a potom následuje působení (při nízké teplotě, typicky pod 0 °C) s alkyllitným činidlem. Vhodná rozpouštědla pro tento způsob zahrnují THF nebo diethylether, buď samotný nebo jako směsi s aditivy, jako jsou HMPA, TMEDA a DABCO. Výsledný nukleofil potom reaguje s různě vhodně funkcionalizovanými/substituovanými a/nebo chráněnými nukleofily, jako jsou například aldehydy, ketony, alkylhalogenidy, oxirany, aziridiny, β -nenasycené karbonyly nebo β -nenasycené estery (schéma 1), za poskytnutí indolů substituovaných s různými funkcionalizovanými/substituovanými a/nebo chráněnými postranními řetězci, t.j., kde Q^1 je $-NR^8P^1$, $-OP^1$, $-C(O)(H \text{ nebo alkyl})$, $-C(O)-OP^1$ nebo SP^1 , kde P^1 je vodík nebo chránicí skupina jak je definována v předkládaném vynálezu (reprezentativní příklady viz. Moyer, M.P.; Shiurba, J.F.; Rapaport, H. J. Org. Chem., 1986, 51, 5106).

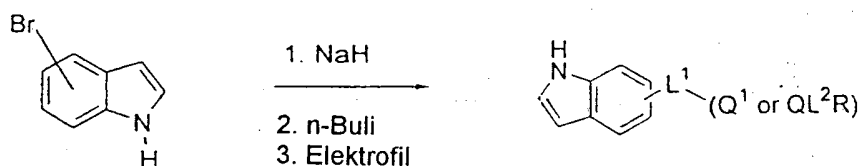


Schéma 1

Alternativně, jak je uvedeno ve schématu 2, reagují bromindoly s terminálními olefiny ($Q^1L^{1b}H$, kde Q^1 má význam uvedený v předkládaném vynálezu a L^{1b} je alkenylenovaná skupina mající alespoň jednu koncovou dvojnou vazbu, terminálními acetyleny ($Q^1L^{1a}H$, kde Q^1 má význam uvedený v předkládaném vynálezu a L^{1a} je alkinylenová skupina, mající alespoň jednu koncovou trojnou vazbu nebo jejich metalovanými deriváty (zejména zinku, cínu a boru), za katalýzy palladiového nebo niklového katalyzátoru (například viz. J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, J. Wiley Publications, 1996. Také Harrington, P.J.; Hegedus, L.S. *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 2657), s bázi nebo bez báze, za vzniku vinylových nebo acetylenových substituovaných indolů. Výběr katalyzátoru závisí na použitém substrátu, nejobvykleji se použije tetrakis(trifenylyl)fosfin-palladium, bis(trifenylyl)fosfin-palladiumchlorid, 1,1'-bis(difenylyl)ferrocen/bis-dibenzylidenaceton-palladium nebo 1,2-bis-(difenylyl)ethan/bis(acetonitril)dichlor-palladium. V určitých případech se vyžaduje také přidání měďné soli jako kokatalyzátoru (Rossi, R.; Carpita, A.; Bellina, F. *Org. Prep. Proced. Int.* 1995, 27, 127). Tyto kopulační reakce se provedou v různých rozpouštědlech, zahrnující toluen, THF, DME, DMSO, DMF, dimethylacetamid a HMPA, při teplotě od okolo 20 do okolo 150 °C.

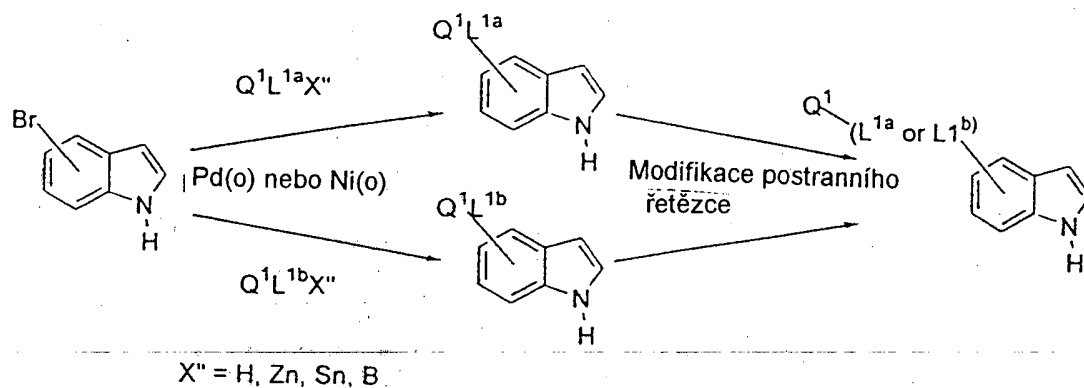


Schéma 2

Indolové postranní řetězce, včleněné, jak je popsáno shora mohou obsahovat nebo se mohou převést na různé funkční skupiny (za použití jednoho nebo více stupňů), zahrnující aminové skupiny, alkoholové skupiny, aldehydové skupiny, ketonové skupiny, skupiny kyseliny karboxylové, esterové skupiny, olefinové skupiny, amidové skupiny, imidové skupiny, urethanové skupiny, karbamátové skupiny, sulfonamidové skupiny, sulfonové skupiny, sulfoxidové skupiny a sulfidové skupiny. Tyto interkonverze zahrnují standardní syntetické metody popsané v chemické literatuře (viz například Larock, C.L. Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers 1989 a Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley Publications 1991). Zejména, alkoholová skupina v indolovém postranním řetězci se převádí například na odpovídající aminovou skupinu sekvencí (schéma 3) zahrnující působení s toluensulfonylchloridem/DMAP a báží, jako je triethylamin nebo diizopropylamin v rozpouštědle, jako je dichlormethan, DMF nebo pyridin při teplotě okolo teploty místnosti. Alternativně, na alkoholovou skupinu se působí NBS/Ph₃P, NCS/Ph₃P, I₂/Ph₃P/imidazol, CBr₄/Ph₃P za poskytnutí odpovídajícího alkylhalogenidu (přehled viz. Castro, B.R. Org. React., 1983, 29, 1). Produkt potom reaguje s azidem sodným v rozpouštědle, jako je DMF, dimethylacetamid, DMPU nebo ethanol, při teplotě od okolo 20 do okolo 80 °C. Vzniklý azid se potom redukuje s činidlem, jako je trifenylfosfin/voda v THF nebo borontrifluoridetherát/1,3-propandiol v rozpouštědle, jako je dichlormethan na odpovídající amin.

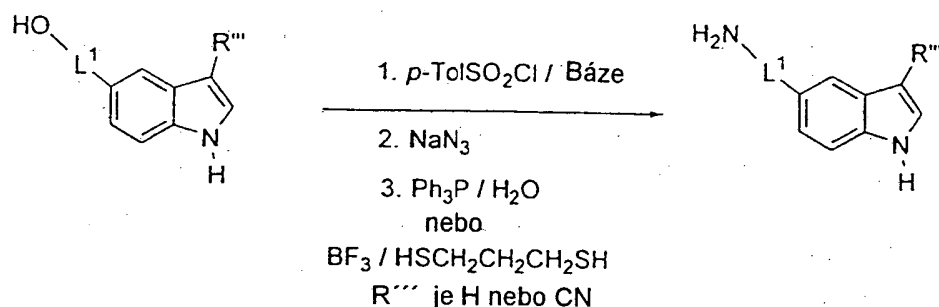


Schéma 3

Aminová část také může být zavedena do indolového postranního řetězce (schéma 4) konverzí vhodného postranního řetězce s alkenovou dvojnou vazbou (L^{1bb} je alkenylenová skupina mající alespoň jednu dvojnou vazbu v jeho koncové části, která je distální k jeho připojení k indolové části) nejprve na alkoholovou skupinu za použití hydroborační oxidační sekvence (viz. například (a) Beletskaya, I.; Pelter, A. *Tetrahedron*, 1997, 53, 4957 a odkazy zde uvedené. (b) Brown, H.C.; Kramer, G.W.; Levy, M.B.; Midland, M.M., *Organic Synthesis via Boranes*, Wiley Interscience, N.Y. 1973.) a poté oxidací alkoholové skupiny na odpovídající ketonovou skupinu za použití kteréhokoli z řady obvyklých reakčních činidel, jako je Swernovo činidlo (přehled viz. Hudlicky, T. *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Publications 1990) a konečně reduktivní aminací ketonové skupiny (Abdel-Magid, A.F.; Maryanoff, C.A. *Reductions in Organic Synthesis*, ACS Symp. Ser., 641, str. 201, ACS Publications 1996) s vhodným aminem a redukčním činidlem, jako je kyanborohydrid sodný nebo triacetoxyborohydrid sodný v rozpouštědle, jako je methanol, THF, acetonitril, HMPA nebo voda, buď samotná nebo jako spolurozpouštědlo. V některých případech aminová část může být částí indolového postranního řetězce, a v tomto případě se tvoří heterocyklyl.

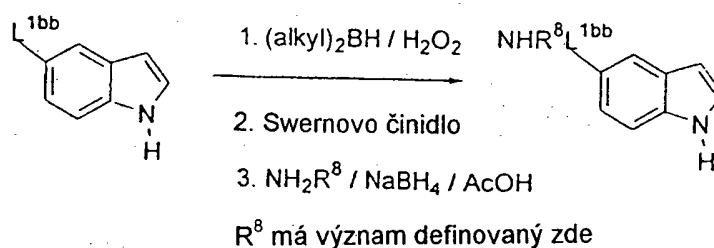


Schéma 4

Další konvenční metoda pro zavedení aminové části do postranního řetězce zahrnuje reakci postranního řetězce karboxylové kyseliny s difenylfosforylazidem a bází, jako je triethylamin, diizopropylamin v rozpouštědle, jako je dichlormethan nebo THF, toluen nebo benzen, obvykle při teplotě okolo 0 °C do okolo teploty místnosti (přehled viz například Banthroe, The Chemistry of the Azido Group, S. Patai Ed. Wiley Interscience N.Y. 1971). Následná thermolýza vzniklého acylazidu při teplotě okolo teploty místnosti do okolo 140 °C v přítomnosti alkoholu, jako je terc.butanol, benzylalkohol nebo allylalkohol poskytuje odpovídající karbamát, který se může štěpit na amin za použití standardní chemie pro chránění skupin. Thermolýza acylazidové skupiny v nepřítomnosti alkoholu poskytuje odpovídající izokyanát, který může následně reagovat s různými aminy za vzniku urethanů (modifikaci, která také poskytuje konvenční přípravu sekundárních aminů viz. Pfister, J.R.; Wymann, W.E. Synthesis, 1983, 38). Alternativně, urethan může být začleněn reakcí aminové části postranního řetězce s vhodným izokyanátem.

Podle schématu 5, může být také začleněn keton do postranního řetězce hydroborací vhodného alkinu (L^{1aa} je alkynylenová skupina mající alespoň jednu trojnou koncovou vazbu distální k jejímu připojení k indolové části) s katecholboranem v rozpouštědle, jako je THF při teplotě okolo místnosti do okolo 67 °C a poté následuje oxidační

štěpení vzniklého produktu s peroxidem vodíku v přítomnosti báze, jako je hydroxid sodný.

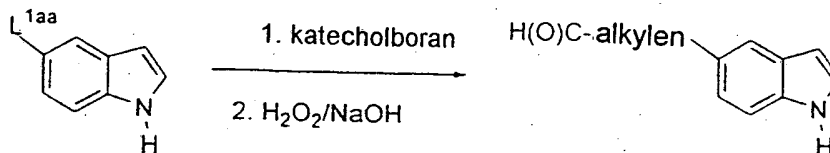


Schéma 5

Imidová část může být včleněna reakcí alkoholu s postranním řetězcem s předem připraveným, N-nesubstituovaným imidem za použití Mitsunobuova reakčního činidla (Mitsunobu. O., Synthesis, 1981, 1, a takto vzniklý imid se může také převést na odpovídající amin působením hydrazinu v rozpouštědle, jako je ethanol). Alternativně může být zavedena imidová skupina acylací amidu s postranním řetězcem s acylchloridem (nebo aktivovaným esterem) v přítomnosti báze, jako je hydrid sodný.

Amidová vazba může být zavedena do indolového postranního řetězce reakcí aminové skupiny (začleněné za použití metody popsané shora) s karboxylovou kyselinou. Vhodné podmínky pro zefektivnění této přeměny zahrnují aktivaci kyseliny s reakční složkou, jako je thionylchlorid, izopropylchlorformiát, oxalylchlorid/DMF, TBTU, DCC, DICC/HOBT, CDI, BOP, EEDQ nebo PyBroP (přehled viz. (a) Blackburn, C.; Kates, S.A. Methods Enzymol. 1997, 289, 175. (b) Bodanszky, M.; Trost, B.M. Principles of Peptides Synthesis, 2. vyd., Springer Verlag, N.Y. 1993) obvykle v přítomnosti báze, jako je triethylamin, diizopropylamin a/nebo DMAP v rozpouštědle, jako je dichlormethan, DMF, dimethylacetamid nebo DMPU při teplotě okolo nebo nad teplotou místnosti. Reverzní orientace amidové jednotky se může připravit reakcí indolového postranního řetězce obsahujícího kyselou část s aminem. Kyselá část v postranním řetězci může vzniknout oxidací alkoholu s postranním řetězcem, nejprve na aldehyd a potom oxidací

aldehydu na odpovídající karboxylovou kyselinu. Zvláště vhodné reakční činidlo pro tuto transformaci je chlorečnan sodný (Lidgren, B.O.; Hilsson, T. Acta. Chem. Scand. 1973, 58, 238). Alternativně, aldehyd může být generován oxidací olefinu za použití oxidu osmičelého s kokatalyzátorem, jako je jodistan sodný v rozpouštědle, jako je THF/voda nebo terc.butanol/voda. Karboxylová kyselina se také může získat hydrolýzou odpovídajícího esteru za použití standardních metodologií pro chránění skupin.

Sulfonamidová vazba může být zavedena do postranního řetězce reakcí aminové funkční skupiny s postranním řetězcem se sulfonylchloridem v přítomnosti báze, jako je pyridin, triethylamin, diizopropylethylamin nebo hydroxid sodný v rozpouštědle, jako je dichlormethan, pyridin, DMF nebo alkohol, jako je ethanol nebo izopropanol. Opačná orientace sulfonamidové vazby se může získat metodou Liskampa (Moree, W.J.; Van der Marel, G.A.; Liskamp, R.J. J. Org. Chem. 1995, 60, 1995) z thioacetátu s postranním řetězcem. Thioacetátová část se může připravit vytěsňováním halogenidu nebo sulfonátu s thioacetátem sodným v rozpouštědle, jako je DMF, DMPU, HMPA nebo DMSO.

Sulfidová vazba může být zavedena do postranního řetězce zmýdelněním thioacetátové funkční skupiny následovaném alkylací vzniklého thiolu s vhodným alkylhalogenidem nebo sulfonátem (jako je tosylát, triflát nebo mesylát). Alternativně může být sulfidová skupina zavedena přímou reakcí alkylchloridu, alkylbromidu, alkyljodidu, alkyltosylátu nebo alkylmesylátu s postranním řetězcem s thiolátovým iontem v rozpouštědle, jako je DMF, DMPU, HMPA nebo DMSO. V některých případech může vzniknout sulfid z vhodného disulfidu a alkoholu s postranním řetězcem v přítomnosti tributylfosfinu v rozpouštědle, jako je THF.

Sulfoxidové a sulfonové vazby mohou být zavedeny mírnou oxidací sulfidů s reakčními činidly, jako je kyselina m-

chlorperbenzoová v dichlormethanu, chloroformu nebo benzenu při teplotě okolo teploty místnosti nebo nižší.

Etherová vazba (přehled viz. Comprehensive Organic Chemistry Vol 1, str. 799, Ed. Barton, D.: Ollis, W.D., Pergamon Press, 1979) se může připravit z alkoholu s postranním řetězcem a alkylhalogenidu, sulfonátu nebo nenasyceného ketonového derivátu a báze, jako je hydrid sodný, hydrid draselný v rozpouštědle, jako je DMF, DMSO, THF, DPMU nebo HMPA. Alternativně se etherová vazba může získat za použití alkylhalogenidu s postranním řetězcem, sulfonátu nebo β -nenasyceného ketonu a vhodného alkoholu za stejných podmínek. Další způsob přípravy etheru zahrnuje tvorbu thionoesteru z esteru s postranním řetězcem nebo laktonu reakcí s thionačním činidlem, jako je Lawessonovo činidlo (přehled viz Cava, M.P.; Levinson, M.I. Tetrahedron (1985), 41 (22), 5061-87), následovanou redukcí thionové skupiny s hydridovým redukčním činidlem jako je tributylcínhydrid, obvykle v přítomnosti volného radikálového iniciátoru, jako je AIBN.

Zavedení nitrilu do polohy C-3 indolového kruhového systému (schéma 6) se může provést nejprve formylací v poloze 3 za použití reagenční kombinace jako je oxychlorid fosforečný v DMF při nebo nad teplotou místnosti, následovanou konverzí vzniklého aldehydu na odpovídající oxim s hydroxylaminhydrochloridem v rozpouštědle, jako je toluen nebo xylen v přítomnosti katalyzátoru jako je kyselina toluensulfonová a sušidla, jako je síran hořečnatý podle metody kterou popsal Ganbao a Palomo (Ganbao, I.; Palomo, C. Syn. Commun. 1983, 13, 219. Alternativy tohoto postupu viz Wang, E-C.; Lin, G-J. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4047 a odkazy zde uvedené). Zahřívání oximu s těmito činidly na teplotu od okolo 80 °C do okolo 150 °C potom vede k dehydrataci za vzniku odpovídajícího nitrilu. V určitých vhodných případech, formylační podmínky popsané shora také vedou

v konverzi postranního řetězce alkoholu na odpovídající alkylchlorid.

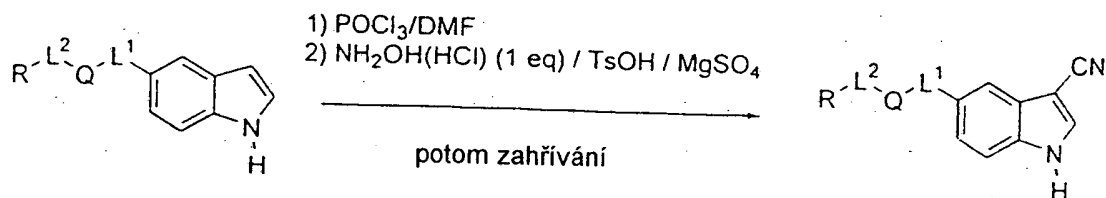


Schéma 6

Zavedení nitrilu do polohy C-3 jak je popsáno shora se může provést buď před nebo po derivatizaci postranního řetězce (řetězců) v ostatních polohách indolového kruhu v závislosti na povaze přítomných funkčních skupin.

Další provedení předkládaného vynálezu zahrnuje použití benzothiofenu místo indolové kostry. K syntéze benzothiofenů se může použít řada metod (například viz. Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.F.V. Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol 2, str. 607, Elsevier Science 1996 a odkazy zde uvedené). Zvlášť výhodný protokol s odkazem na tento vynález je uveden ve schématu 7. Vychází se z vhodného bromthiofenolu, alkylace thiolu s vhodným diethylacetalem bromacetaldehydu v přítomnosti báze, jako je NaH v rozpouštědle, jako je DMF, THF, TBTU, DMSO nebo HMPA následovaná cyklizací s kyselinou, jako je kyselina polyfosforečná poskytuje odpovídající brombenzothiofen (například viz Titus, R.L.; Choi, M.; Hutt, M.P. J. Heterocycl. Chem. 1967, 4, 651 a Clark, P.D.; Kirk, A.; Yee, J.G.K. J. Org. Chem. 1995, 60, 1936). Tato struktura může být zpracována za použití stejných postupů užitých k zavedení a funkcionalizaci postranního řetězce indolové kostry popsané shora. Zavedení nitrilové skupiny do polohy C-3 benzothiofenového kruhu se může provést působením bromu v rozpouštědle, jako je kyselina octová nebo chloroform. Výsledný 3-brombenzothiofen se potom

může konvertovat na 3-kyanderivát za použití kyanidu zinečnatého a palladiového katalyzátoru, výhodně tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) v DMF při teplotě od okolo 70 °C do okolo 90 °C.

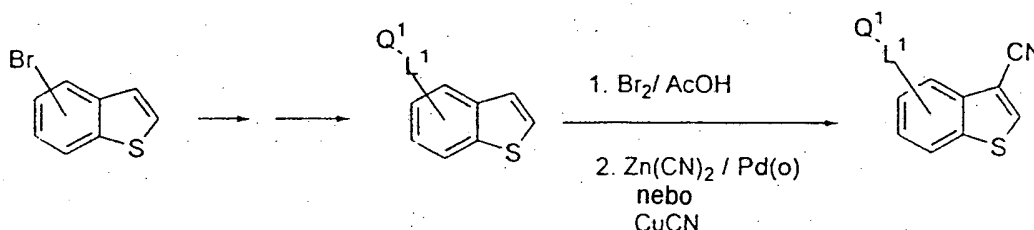


Schéma 7

V určitých případech je vhodné připravit specificky substituovanou heteroarylovou kostru přímou syntézou kruhu. Zvláště vhodný postup zahrnuje použití metody kterou popsal Yamanaka (Sakamoto, K.; Nagano, T.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Synthesis*, 1990, 215). Při tomto způsobu se nejprve vhodně substituovaný anilin, thiofenol nebo fenol nejprve bromuje nebo výhodněji joduje v orto poloze k dusíkovému/sírovému/kyslíkovému substituentu na kruhu (schéma 8). Vhodná reakční činidla k provedení této transformace zahrnují brom v přítomnosti buď kyseliny (jako je kyselina octová) nebo báze (jako je octan sodný, uhličitan sodný, triethylamin nebo pyridin), jod nebo chlorid jodný v přítomnosti mírné Lewisovy kyseliny, jako je síran stříbrný nebo báze, jako je uhličitan vápenatý, morfolin, dimethylamin nebo pyridin. Vhodná rozpouštědla pro tento postup zahrnují vodu, methanol, ethanol nebo dichlormethan při teplotě okolo nebo pod teplotou místnosti. Zavedení akrylonitrilové funkční skupiny na heteroatom kruhu se může provést podle postupu, který popsali Scotti a Frazza (Scotti, F.; Frazza, E.J. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 1800).

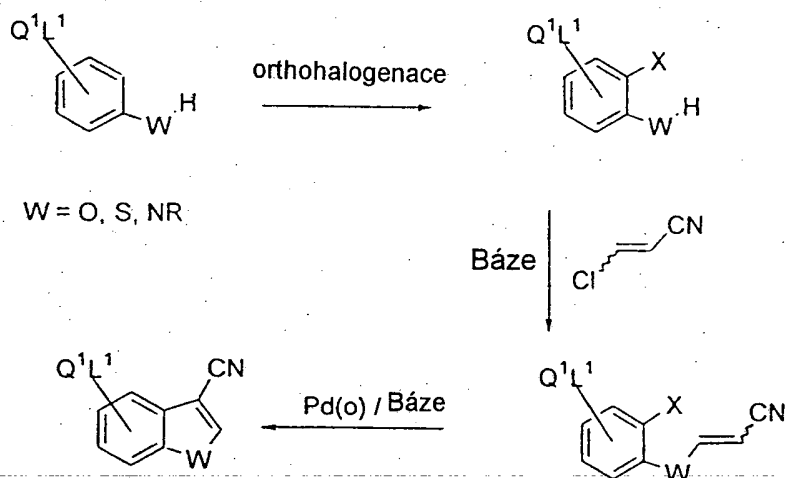


Schéma 8

Zvláštní provedení podle vynálezu používá indolů/benzothiofenů/benzofuranů substituovaných s postranním řetězcem, který obsahuje (aryl nebo heteroaryl)-substituované arylové nebo heteroarylové skupiny. Tyto později uváděné struktury se mohou připravit křížovou kopulací (schéma 9) vhodně substituovaného (heteroaryl nebo aryl)halogenidu nebo triflátu s (heteroaryl nebo aryl)arylovou organokovovou sloučeninou (většinou deriváty zinku, boru, hořčíku a cínu) za katalýzy Pd(o) nebo Ni(o) a za použití podmínek popsanych shora pro derivatizaci 5-bromindolu.

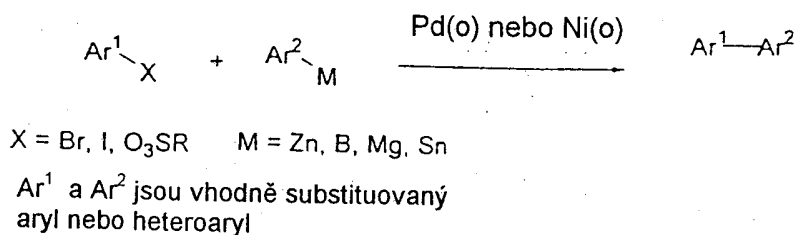


Schéma 9

Aryl a heteroaryl substituované heterocykly se mohou také připravit přímou syntézou kruhu. V chemické literatuře je známá řada metod a podmínek pro tento postup (například viz (a) Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.F.V. Eds.

Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Elsevier Science 1996).

V dalším provedení předkládaného vynálezu je indolový / benzothiofenový / benzofuranový postranní řetězec substituován arylovou skupinou. Jedna zvláště výhodná arylová substituce zahrnuje 1,1-dimethylalkylový řetězec dále substituovaný heteroatomem, heteroatomovou skupinou (jako je diol nebo aminoalkohol) nebo heteroarylem (jako je imidazol). Tyto systémy se mohou připravit z methylesteru 2-(4-furan-2-ylfenyl)-2-methylpropionové kyseliny nebo methylesteru 2-(4-bromfenyl)-2-methylpropionové kyseliny, jak je uvedeno ve schématu 10

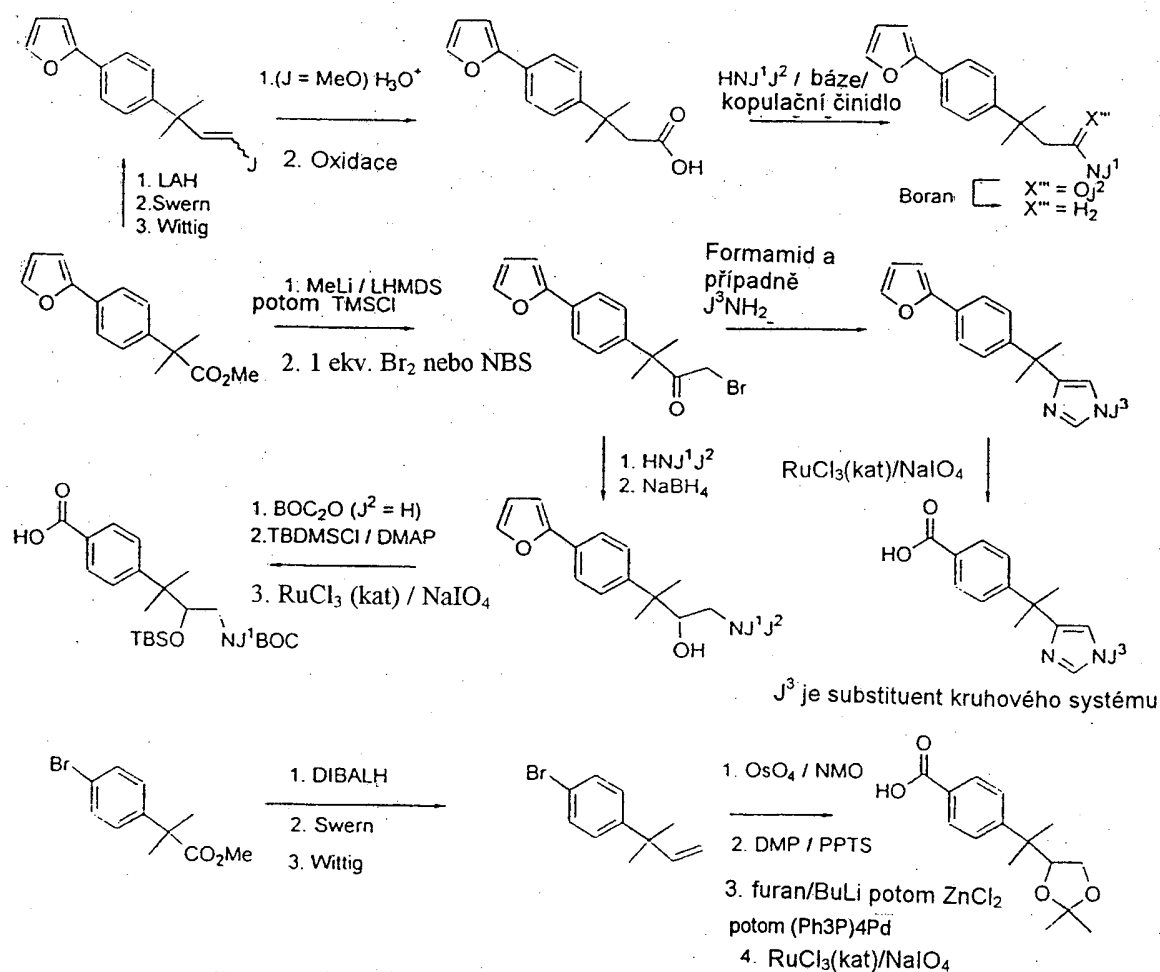


Schéma 10

Zpracování methylesteru 2-(4-furan-2-ylfenol)-2-methylpropionové kyseliny methyllithiem v přítomnosti lithiiummethyldisilazidu při teplotě okolo nebo pod teplotou místnosti a reakce vzniklého enolátu s TMS chloridem poskytuje odpovídající silylenol ether. Reakcí tohoto meziproductu s 1 ekvivalentem bromu při nízké teplotě (typicky při teplotě okolo -78°C) poskytuje α -bromketon. Na tuto sloučeninu se může působit formamidem za zvýšené teploty (od okolo 50°C do okolo 180°C) a vznikne imidazol. Alternativně, bromketon může reagovat s azidem sodným a následující redukcí s borohydridem sodným se získá aminoalkohol. Po ochraně aminoalkoholu jako BOC derivátu aminové skupiny a TBS etheru alkoholové skupiny se furanový kruh může oxidačně štěpit za poskytnutí derivátu kyseliny benzoové. Tato jednotka může být potom připojena k heteroarylové kostře jak je popsáno shora. Redukce methylesteru 2-(4-furan-2-ylfenyl)-2-methylpropionové kyseliny s lithiualuminiumhydridem v rozpouštědle jako je THF následovaná oxidací vzniklého primárního alkoholu na odpovídající aldehyd a Wittigova nebo Horner-Emmonsova olefinová reakce poskytuje možnost získat alkeny s rozšířeným řetězcem (přehled viz Cadogan, J.I.G. Organophosphorous Reagents in Organic Synthesis, Academic Press, 1979). V případě, že R je OMe může být tento systém hydrolyzován na odpovídající aldehyd s ředěnou HCl a potom oxidován na karboxylovou kyselinu, jak bylo popsáno shora. Tvorba amidu následovaná redukcí s reakčním činidlem, jako je boran v THF poskytuje řadu aminů. Následné oxidační štěpení furanového kruhu jak je popsáno shora poskytuje užitečnou funkční skupinu pro připojení k heterocyklické kostře. Dále, zpracování methylesteru 2-(4-bromfenyl)-2-methylpropionové kyseliny s diizobutylaluminiumhydridem při -78°C v dichlormethanu následované Swernovou oxidací vzniklého alkoholu a Wittigova reakce na aldehydu poskytuje olefin s řetězcem rozšířeným o jeden uhlík. Osmylace této sloučeniny následovaná chráněním

vzniklého diolu jako acetonidu umožňuje oxidaci furanového kruhu na karboxylovou kyselinu, která poskytuje bod připojení pro kopulaci na heteroarylovou kostru.

Je často užitečné zavést do linkeru konformační omezení, aby se optimalizovala dostupnost bioaktivního konformeru. Tyto omezující skupiny mohou také výhodně reagovat s cílovým proteinem poskytující další výhodu. Příklad syntézy systému, který může produkovat takové účinky je uveden ve schématu 11. Rozšíření bromindolu o dva atomy uhlíku se provede použitím metody podle Migata (Kosugi, M.; Negishi, Y.; Kameyama, M.; Migata, T.; Bull. Chem. Soc. Jpn., 1985, 58, 3383; Angelli, F., Sulikovski, G.A. Tetrahedron Letts 1998, 39, 8807) a potom zpracováním vzniklého esteru TMS triflátem a triethylaminem v etheru při 0 °C vzniká silylketenacetal. Reakcí této sloučeniny s aminacetalem v dichlormethanu v přítomnosti TMS triflátu jako katalyzátoru se generuje substituovaný β -aminoester (reprezentativní příklady viz Okano. K.; Morimoto, T.; Sekiya, M. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 883 a Colvin, E.W.; McGarry, D.G.; Nugent, M.J. Tetrahedron, 1988, 44, 4157). Acylace aminové skupiny potom poskytuje řadu struktur substituovaných amidovou skupinou.

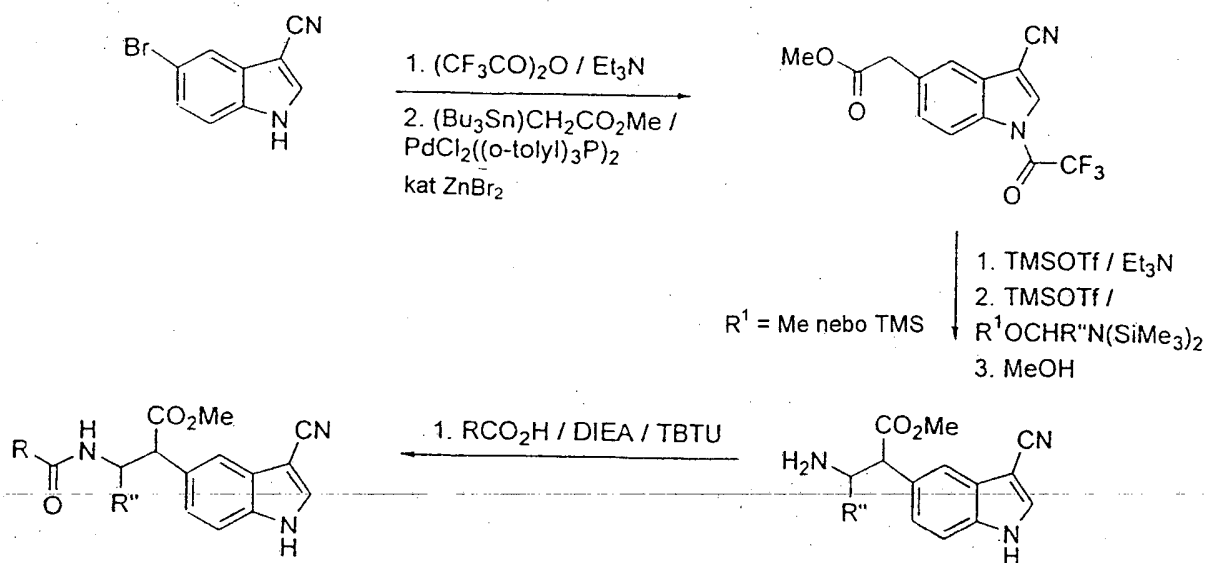


Schéma 11

 R'' je vodík nebo alkyl

Přeměna C-3 nitrilové skupiny na odpovídající amidinovou skupinu se může provést použitím řady standardních postupů (například viz Judkins, B.D.; Allen, D.G.; Cook, T.A.; Evans, B.; Sardharwala, T.E. Syn. Comm. 1996, 26, 4351 a odkazy zde uvedené). Působením HCl na nitril (schéma 12) v rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol při teplotě okolo nebo vyšší než je teplota místnosti poskytuje imidátový esterový meziprodukt, který se může převést na amidin působením amoniaku nebo alkylaminu v rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol.

Alternativně, reakcí nitrilu se sirovodíkem v rozpouštědle, jako je pyridin, následovanou alkylací vzniklého thioamidu s alkylačním činidlem, jako je methyljodid v rozpouštědle, jako je aceton, při teplotě místnosti nebo vyšší a zpracováním tohoto produktu s amoniakem nebo octanem amonným v rozpouštědle jako je methanol při teplotě místnosti nebo vyšší se získá finální amidin.

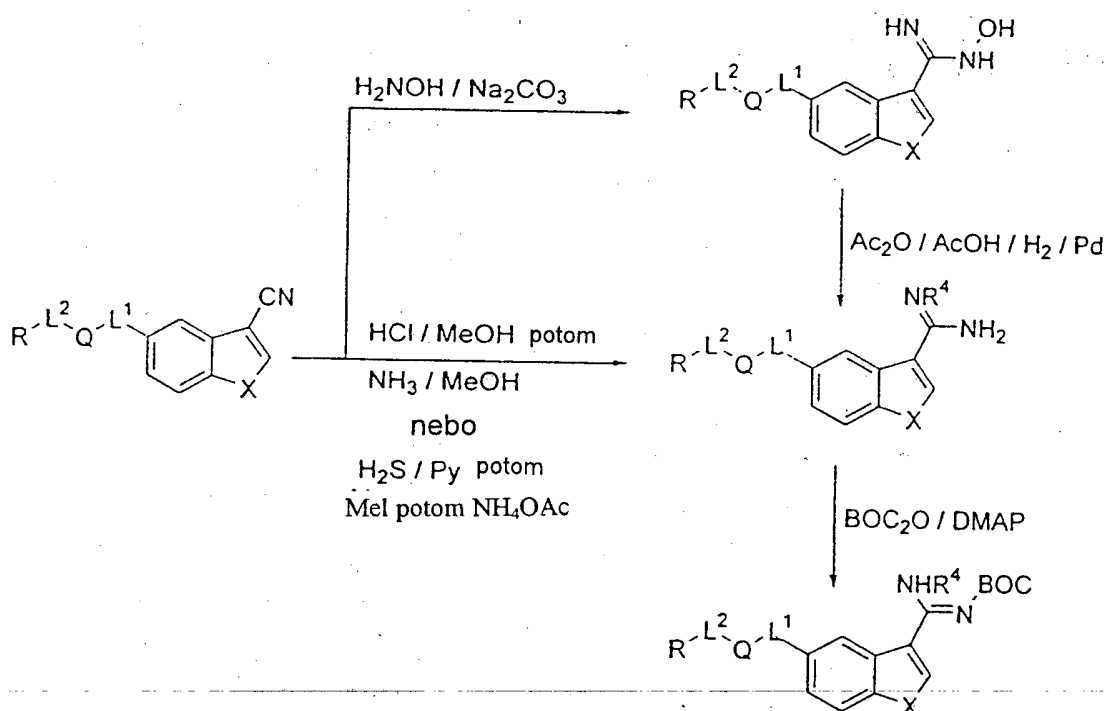


Schéma 12

Amidin se také může připravit přidáním hydroxylaminu k nitrilu za vzniku odpovídajícího N-hydroxylamidinu a následnou acylací a hydrogenolýzou vazby N-O za použití vodíku / kyseliny octové / anhydridu kyseliny octové v přítomnosti katalyzátoru jako je palladium na uhlí. Pro některé transformace postranního řetězce může být nezbytné nebo výhodné chránit indolový dusík jako inertní derivát (Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene a P.G.M. Wuts; John Wiley Publications 1991). Zvláště výhodný derivát pro tento účel je terc.butyloxykarbamát. Ten se může připravit reakcí vhodného indolu s di-terc.butyldikarbonátem v THF nebo dichlormethanu v přítomnosti báze, jako je DMAP / triethylamin nebo diizopropylethylamin při teplotě místnosti nebo vyšší. Dusík amidinové funkční skupiny se může potom chránit za použití v podstatě stejných podmínek, jak je popsáno shora pro indolový dusík. Štěpení těchto BOC derivátů se může provést působením TFA v dichlormethanu nebo s HCl v ethylacetátu.

Pro odborníka bude zřejmé, že některé sloučeniny obecného vzorce I mohou vykazovat také geometrickou izomerii, například E nebo Z izomerii a optickou izomerii, například konfiguraci R nebo S. Mezi geometrické izomery patří cis a trans formy sloučenin podle předkládaného vynálezu obsahujících alkenylové části. Předkládaný vynález zahrnuje jednotlivé geometrické izomery a stereoizomery obecného vzorce I a jejich směsi.

Tyto izomery mohou být odděleny ze svých směsí použitím nebo aplikací známých metod, například chromatografickými technikami a rekrystalizačními technikami nebo se mohou připravit odděleně z vhodných izomerů nebo jejich meziproductů, například použitím nebo aplikací metod popsaných v předkládaném vynálezu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou užitečné ve formě volné báze nebo kyseliny nebo ve formě její

farmaceuticky přijatelné soli. Všechny formy spadají do rozsahu vynálezu.

Pokud je sloučenina podle vynálezu substituovaná bazickou skupinou, mohou se tvořit kyselé adiční soli které jsou vhodné pro použití a v praxi použití soli tvoří množství, které je vlastní použití volné báze formy. Kyseliny, které se mohou použít pro přípravu kyselých adičních solí, zahrnují s výhodou ty, které poskytují v kombinaci s volnou bází farmaceuticky přijatelné soli, to znamená soli, jejichž anionty nejsou toxické vzhledem k pacientovi ve farmaceutické dávce soli tak, že se výhodné účinky na faktor Xa, které jsou vlastní volné bázi, neruší vedlejšími účinky působením aniontů. Ačkoli jsou farmaceuticky přijatelné soli jmenovaných bazických sloučenin výhodné, všechny kyselé adiční soli jsou vhodné jako zdroje formy volné báze a některé soli jsou jako takové vhodné pouze jako meziprodukty, například pokud se tato forma soli použije pro účely čištění a identifikace nebo když se použije jako meziprodukt při přípravě farmaceuticky přijatelné soli pomocí iontově výměnných postupů. Farmaceuticky přijatelné soli podle předkládaného vynálezu jsou takové soli, které jsou odvozeny od následujících kyselin: minerální kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina sulfamová; a organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina citronová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina malonová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina cyklohexylsulfamová, kyselina chinová a podobně. Mezi odpovídající kyselé adiční soli patří: hydrohalogenidy, například hydrochlorid a hydrobromid, sulfát, fosfát, nitrát, sulfamát, acetát, citrát, laktát, tartrát, malonát, oxalát, salicylát, propionát, sukcinát, fumarát, maleát, methylen-bis- β -hydroxynaftoáty, gentisáty, mesyláty, isethionáty a di-p-toluoyltartrátmethansulfonát, ethansulfo-

nát, benzensulfonát, p-toluensulfonát, cyklohexylsulfamát a chinát.

Kyselé adiční soli sloučenin podle předkládaného vynálezu se připraví reakcí volné báze s příslušnou kyselinou za použití známých nebo upravených způsobů. Například se kyselá adiční sůl sloučenin podle předkládaného vynálezu připraví buď rozpouštěním volné báze ve vodném nebo alkoholovém roztoku nebo jiném vhodném roztoku obsahujícím vhodnou kyselinu a izolací soli odpařením roztoku nebo reakcí volné báze a kyseliny v organickém rozpouštědle, kdy se sůl oddělí přímo nebo se může izolovat odpařením roztoku.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou regenerovat z kyselých adičních solí za použití známých nebo upravených způsobů. Například se mateřská sloučenina podle předkládaného vynálezu může regenerovat ze své kyselé adiční soli reakcí s bazí, například vodným roztokem roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného nebo vodným roztokem amoniaku.

Pokud je sloučenina podle předkládaného vynálezu substituovaná kyselou skupinou, může tvořit bazické adiční soli, které jsou jednodušší a výhodnější formou pro použití; a v praxi, použití solné formy v podstatě stejné jako u formy volné kyseliny. Báze, které se mohou použít pro přípravu bazických adičních solí zahrnují s výhodou ty, které po kombinaci s volnou kyselinou poskytují farmaceuticky přijatelné soli, to znamená soli, jejichž kationty jsou ve farmaceutické dávce soli pro organismus živočicha netoxické, takže uspokojivé inhibiční účinky na faktor Xa jsou v podstatě s volnou kyselinou a nedochází k poškození výhodného účinku volné kyseliny vedlejšími účinky způsobenými kationtem. Farmaceuticky přijatelné soli, včetně například solí alkalických kovů a kovů alkalických zemin jsou podle předkládaného vynálezu odvozeny od následujících bazí: hydrid sodný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid hlinitý, hydroxid lithný, hydroxid hořečnatý, hydroxid zinečnatý, amo-

niak, ethylendiamin, N-methylglukamin, lysin, arginin, ornithin, cholin, N,N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain, diethanolamin, prokain, n-benzylfenethylamin, diethylamin, piperazin, tris(hydroxymethyl)aminomethan, tetramethylamoniumhydroxid a podobně.

Kovové soli sloučenin podle předkládaného vynálezu se mohou získat uvedením hydridu, hydroxidu, uhličitanu nebo podobné reaktivní sloučeniny vybraného kovu do styku s vodným nebo organickým roztokem sloučeniny ve formě volné kyseliny. Použitým volným rozpouštědlem může být voda nebo směs vody a organického rozpouštědla, s výhodou alkoholu, jako je methanol, ethanol, ketonu, jako je aceton, alifatického etheru, jako je tetrahydrofuran nebo esteru, jako je ethylacetát. Tyto reakce se obvykle provádějí při teplotě místnosti, ale pokud je to vhodné, mohou se provádět při zahřívání.

Soli sloučenin podle předkládaného vynálezu s aminy se mohou získat uvedením aminu ve vodném nebo organickém rozpouštědle do styku se sloučeninou ve formě volné kyseliny. Mezi vhodná vodná rozpouštědla patří voda a směsi vody s alkoholy, jako je methanol nebo ethanol, ethery, jako je tetrahydrofuran, nitrily, jako je acetonitril nebo ketony, jako je aceton. Soli s aminokyselinami se mohou připravit podobným způsobem.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou regenerovat z bazických adičních solí za použití známých nebo upravených způsobů. Mateřská sloučenina podle předkládaného vynálezu se může například regenerovat z bazické adiční soli reakcí s kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou.

Farmaceuticky přijatelné soli také zahrnují kvartérní, nižší alkylamoniové soli. Kvartérní soli se připraví vyčerpávající alkyací báze atomů dusíku ve sloučeninách, obsahujících nearomatické a aromatické báze atomy dusíku, podle vynálezu, tj. alkyací nevázaných párů elektronů

dusíkatých částí s alkylačním činidlem, jako je methylhalogenid, zejména methyljodid nebo dimethylsulfát. Kvarternizace vede k tomu, že se dusíkatá část stává pozitivně nabitá mající negativní protiion s ní spojený.

Jak je zřejmé pro odborníky, některé ze sloučenin podle vynálezu netvoří stabilní soli. Avšak kyselé adiční soli jsou nejpravděpodobněji tvořeny sloučeninami podle vynálezu mající heteroarylovou skupinu obsahující dusík a/nebo kde sloučeniny obsahují aminoskupinu jako substituent. Výhodné kyselé adiční soli podle vynálezu jsou ty soli, kde není kyselá labilní skupina.

Stejně jako jsou soli sloučenin podle předkládaného vynálezu vhodné samotné jako aktivní sloučeniny, jsou také vhodné pro účely čištění sloučenin, kdy se například využijí rozdíly v rozpustnosti mezi solí a mateřskou sloučeninou, vedlejšími produkty a/nebo výchozími látkami za použití postupů, které jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známe.

Výchozí materiály a meziprodukty se připraví použitím nebo adaptací známých metod, například metod jak je popsáno v referenčních příkladech nebo jejich zřejmých ekvivalentech nebo metodami podle vynálezu.

Předkládaný vynález je dále objasněn následujícími příklady, které mají pouze ilustrativní charakter a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

Pokud není uvedeno jinak, všechny výchozí materiály se získají od komerčních dodavatelů a použijí se bez dalšího čištění. Reakce se obvykle provádějí v inertní atmosféře dusíku za použití bezvodých rozpouštědel získaných od Aldrich Chemical Company. Mžiková sloupcová chromatografie se provádí na silikagelu Merck (230-400 mesh) eluováním specifickou rozpouštědlovou směsí. HPLC s reverzními fázemi se provádí za použití Dynamax C-18 (60A) kolon, eluováním s gradientem voda/acetonitril (obsahující 0,1 % objem./objem. kyseliny

trifluoroctové jako aditiva) s UV detekcí ($\lambda = 220, 254, 294$ nm). ^1H MMR spektra se zapisují při frekvenci 300 MHz ve specifikovaném deuterovaném rozpouštědle. Chemické posuny jsou v ppm ve vztahu k rezonanční frekvenci tetramethylsilanu $\delta = 0,00$. K popisu NMR spekter se používají následující konvence: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet, b = široký. Kopulační konstanty jsou označeny symbolem J a měří se v Hz.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1a

N-(2-[3-Karbamimidoyl-5-indolyl]ethyl)-4-pyrid-3-ylbenzamid

Proud plynného HCl se probublává přes chladnou (0°C) kaši N-(2-[3-kyan-5-indolyl]ethyl)-4-pyrid-3-ylbenzamidu (referenční příklad 1a) v MeOH (10 ml) po dobu 7 minut a poté se reakční směs uzavře a nechá se stát přes noc při teplotě místnosti. Po propláchnutí proudem dusíku se reakční směs koncentruje a přidá se 15 ml 7N NH_3 v MeOH. Směs se míchá přes noc, reakční směs se propláchne dusíkem a koncentruje se. Zbytek se chromatografuje (3:1 CH_2Cl_2 : 7N NH_3 v MeOH) a získá se částečně čistý produkt. Dalším čištěním HPLC s reverzními fázemi se získá 0,298 g sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka, teploty tání 55 až 58°C ; ^1H NMR(CD_3OD): δ 3,09 (2H, t, J = 7 Hz), 3,71 (2H, t, J = 7 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8 Hz), 7,80 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 8 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8 Hz), 8,00 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 8 Hz), 8,80 (1H, br, m), 9,14 (1H, br, s). MS (iontové rozprašování) m/z 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Analýza vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O} \cdot (\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_3$: C, 48,7 %; H, 4,4 %; N, 10,5 %. Nalezeno: C, 48,5 %; H, 3,9 %; N, 10,3 %.

Následující sloučeniny se připraví za použití v podstatě stejného postupu jak je popsáno v příkladu 1a, s výjimkou, že se použije specifický nitril:

Příklad 1b

N-(2-[3-Karbamimidoyl-5-indolyl]ethyl)-4-(pyrimidin-5-yl)benzamid)

Za použití produktu z referenčního příkladu 1b. t. t. 97 až 100 °C; ^1H NMR (CD_3OD): δ 3,09 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,71 (2H, t, $J = 7$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,82 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,94 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,08 (1H, s), 9,23 (3H, br). MS (iontové rozprašování) m/z 385 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 1c

2-(3-Karbamimidoyl-5-indolyl)ethylamid 5-(pyrid-2-yl)thiofen-2-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 1c. t. t. 198 až 200 °C ; ^1H NMR (CD_3OD): δ 3,07 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,66 (2H, t, $J = 7$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,33 (1H, m), 7,48 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,63 (1H, m), 7,66 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,83 (1H, m), 7,87 (1H, m), 8,07 (1H, s), 8,52 (1H, d, $J = 5$ Hz). MS (iontové rozprašování) m/z 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS} \cdot (\text{C}_2\text{HF}_3\text{O})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_{0,5}$: C, 47,9 %; H, 3,5 %; N, 11,2 %. Nalezeno: C, 48,1 %; H, 3,4 %; N, 11,0 %.

Příklad 1d

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-6-morfolin-4-yl
nikotinamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1d. t. t. 130 až 132 °C; ^1H NMR (D_2O): δ 2,88 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,50 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,56 (2H, t, $J = 4$ Hz), 3,73 (2H, t, $J = 4$ Hz), 7,07-7,12 (2H, m), 7,37 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,88-7,96 (2H, m), 8,00 (1H, s). MS (iontové rozprašování) m/z 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot (\text{C}_2\text{HF}_3\text{O})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$: C, 45,1 %; H, 4,7 %; N, 12,6 %. Nalezeno: C, 44,9 %; H, 4,2 %; N, 12,4 %.

Příklad 1e

Ethylester 4-(5-2[-{3-karbamimidoylindol-5-yl}ethylkarbamoyl]-pyridin-2-yl)piperazine-1-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 24b. t. t. 85 až 87 °C. ^1H NMR (CD_3OD): δ 1,28 (3H, t, $J = 7$ Hz), 3,05 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,55-3,73 (10H, m), 4,16 (2H, q, $J = 7$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,76 (1H, s), 8,06 (1H, d, $J = 9$ Hz), 8,80 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 2$ Hz). MS (iontové rozprašování) m/z 464 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3 \cdot (\text{C}_2\text{HF}_3\text{O})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_{4,5}$: C, 43,5 %; H, 5,2 %; N, 12,7 %. Nalezeno: C, 43,5 %; H, 4,4 %; N, 12,6 %.

Příklad 1f

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-6-imidazol-1-yl
nikotinamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1f. t. t. 94 až 97 °C. ^1H NMR (CD_3OD): δ 3,09 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,72 (2H, m), 7,26 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,71 (1H, s, br),

7,79 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 9 Hz), 8,09 (1H, s), 8,37 (1H, s, br), 8,43 (1H, d, J = 9 Hz), 8,95 (1H, s), 9,66 (1H, s, br). MS (FAB) m/z 374 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₀H₁₉N₇O. (C₂HF₃O)₂. (H₂O)₂: C, 45,2 %; H, 3,9 %; N, 15,4 %. Nalezeno: C, 45,2 %; H, 3,5 %; N, 15,3 %.

Příklad 1g

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-imidazol-1-ylbenzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1g. t. t. 191 až 194 °C. ¹H NMR (CD₃OD): δ 3,09 (2H, m), 3,71 (2H, m), 7,26 (1H, d, J = 8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8 Hz), 7,73 (1H, s, br), 7,77-7,86 (3H, m), 8,01-8,16 (4H, m), 9,38 (1H, s, br). MS (iontové rozprašování) m/z 373 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₁H₂₀N₆O. (C₂HF₃O)₂. (H₂O)₅. (CH₃CN)_{0,5}: C, 43,9 %; H, 4,7 %; N, 12,8 %. Nalezeno: C, 43,6 %; H, 4,0 %; N, 13,1 %.

Příklad 1h

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(3H-imidazol-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1h. t. t. 52 až 54 °C. ¹H NMR (D₂O): δ 2,89 (2H, m), 3,52 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8 Hz), 7,49-7,57 (5H, m), 7,65 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,62 (1H, s). MS (iontové rozprašování) m/z 373 (M+H)⁺.

Příklad 1i

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(1,2,4)thiadiazol-5-ylbenzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1i. t. t. 222 až 224 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,99 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,60 (2H, m), 7,20 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,74 (1H, s), 8,01 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,16 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 3$ Hz), 9,03 (1H, s). MS (iontové rozprašování) m/z 391 (M+H) $^+$. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_5 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O} \cdot (\text{H}_2\text{O})_{1,5}$: C, 49,7 %; H, 4,2 %; N, 15,8 %. Nalezeno: C, 49,9 %; H, 4,0 %; N, 15,7 %.

Příklad 1j

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-karbamoyl-1-methylethylbenzamid

Za použití produktu z referenčního příklad 1j. ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,56 (s, 6H), 3,06 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,76 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,6 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 392 (M+H). Analýza spalin $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$; $(\text{C}_2\text{HF}_3\text{O})_2$; (H_2O) vypočteno C, 52,8 %; H, 5,4 %; N, 13,3 %. Nalezeno C, 52,8 %; H, 5,3 %; N, 13,2 %.

Příklad 1k

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-[N-(2-methoxyethyl)]karbamoyl-1-methylethylbenzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1k. ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,54 (s, 6H), 3,05 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,67 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,22 (dd, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,75 (m, 3H), 8,07 (s, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 450 (M+H). Analýza spalin $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$;

$(C_2HF_3O_2)_{1,4}$ vypočteno C, 54,9 %; H, 5,4 %; N, 11,5 %. Nalezeno C, 54,6 %; H, 5,5 %; N, 11,8 %.

Příklad 1l

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(terc.butyl)-benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1l. 1H NMR (DMSO) d 1,29 (s, 9H), 2,96 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,53 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,75 (m, 3H), 8,21 (s, 1H), 8,52 (bt, 1H), 8,70 (bs, 4H), 12,3 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 363 (M+H). Analýza spalin $C_{22}H_{26}N_4O$; $[C_2HF_3O_2]_{1,3}$ vypočteno C, 57,8 %; H, 5,4 %; N, 11,0 %. Nalezeno C, 57,6 %; H, 5,3 %; N, 11,0 %.

Příklad 1m

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(pyridazin-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1m. 1H NMR (DMSO) d 3,0 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,60 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,04 (m, 5H), 8,20 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,54 (bs, 2H), 8,70 (bs, 2H), 8,77 (bt, $J = 7$ Hz, 1H), 9,33 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 9,71 (s, 1H), 12,28 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 385 (M+H). Analýza spalin $C_{22}H_{20}N_6O$; $(C_2HF_3O_2)$ vypočteno C, 51,0 %; H, 3,6 %; N, 13,7 %. Nalezeno C, 50,7 %; H, 4,1 %; N, 13,7 %.

Příklad 1n

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-2-methyl-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 36a. ^1H NMR (CD_3OD) δ 2,30 (s, 3H), 3,07 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 6,63 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 4H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 9,2$, 1H), 8,08 (s, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 414 (M+H).

Příklad 1o

(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)amid 3',4'-dimethoxybifenyl-4-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 1o, ale bez čištění HPLC. Místo toho se surový produkt chromatografuje na silikagelu a potom se promyje destilovanou vodou k odstranění anorganických solí a suší se lyofilizací. t. t. > 250 °C. ^1H NMR (DMSO): δ 2,99 (2H, m), 3,57 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,86 (3H, s), 7,06 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,27-7,29 (2H, m), 7,50 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,71-7,76 (3H, m), 7,90 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 3$ Hz). MS (iontové rozprašování) m/z 443 (M+H) $^+$. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot (\text{H}_2\text{O})_{1,25}$; C, 62,3 %; H, 5,9 %; N, 11,2 %. Nalezeno C, 62,2 %; H, 5,8 %; N, 10,9 %.

Příklad 1p

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(6-methoxypyrid-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1p. t. t. 164 až 167 °C. ^1H NMR (3:1 $\text{D}_2\text{O}:\text{CD}_3\text{OD}$): δ 2,81 (2H, m), 3,43 (2H, m),

3,70 (3H, s), 6,76 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,35-7,46 (5H, m), 7,78 (1H, m), 7,81 (1H, s), 8,09 (1H, s). MS (FAB) m/z 414 ($M+H$)⁺. Analýza: vypočteno pro $C_{24}H_{23}N_5O_2 \cdot C_2HO_2F_3 \cdot (H_2O)_2$: C, 55,4 %; H, 5,0 %; N, 12,4 %. Nalezeno C, 55,3 %; H, 4,5 %; N, 12,1 %.

Příklad 1q

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(1-oxypyrid-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1q. t. t. 99 až 101 °C. ¹H NMR (3:1 D₂O:CD₃OD): δ 2,80 (2H, m), 3,44 (2H, m), 7,03 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,34-7,67 (7H, m), 7,82 (1H, s), 8,13 (2H, br, m). MS (iontové rozprašování) m/z 400 ($M+H$)⁺.

Příklad 1r

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1r. ¹H NMR (DMSO) δ 2,98 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,68 (m, 4H), 8,95 (s, 1H), 9,19 (bs, 1H), 12,30 (bs, 1H), 13,22 (bs, 1H), MS (iontové rozprašování) m/z 424 ($M+H$)⁺. Analýza spalin: $C_{24}H_{21}N_7O_3 \cdot (C_2HF_3O_2)_2 \cdot (H_2O)_{0,5}$ vypočteno C, 50,9 %; H, 3,7 %; N, 14,8 %. Nalezeno C, 50,7 %; H, 3,7 %; N 14,4 %.

Příklad 1s

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1H-pyrrolo[3,2-clpyridin-2-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1s. ^1H NMR (DMSO) δ 3,02 (bt, 2H), 3,58 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,13 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,24 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8,76 (m, 5H), 9,31 (s, 1H), 12,36 (s, 1H), 13,64 (s, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 423 $(\text{M}+\text{H})^+$. Analýza spalin: $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}; (\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2)_2; (\text{H}_2\text{O})_{3,5}$ vypočteno C, 48,8 %; H, 4,4 %; N 11,8 %. Nalezeno C 48,5 %; H 4,0 %; N 11,8 %.

Příklad 1t

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-furo[3,2-clpyridin-2-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1t. ^1H NMR (DMSO) δ 2,98 (bt, 2H), 3,59 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,05 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,59 (bs, 2H), 8,67 (m, 2H), 8,76 (bt, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,29 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 424 $(\text{M}+\text{H})^+$. Analýza spalin: $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2; (\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2)_2; (\text{H}_2\text{O})_{1,5}$ vypočteno C, 51,3 %; H, 3,9 %; N, 10,3 %. Nalezeno C, 51,2 %; H, 3,7 %; N, 10,4 %.

Příklad 1u

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-3-chlor-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 36c. ^1H NMR (DMSO) δ 2,98 (bt, 2H), 3,56 (m, 2H), 6,42 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,54 (bs, 2H), 8,70 (bs, 2H), 8,76 (bt, 1H), 12,28 (bs, 1H), MS (iontové rozprašování) m/z 434/436 ($M+H$) $^+$, Cl.

Příklad 1v

N-(2-[3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl]ethyl)-4-(6-oxo-1,6-dihydropyrid-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 36b. t. t. 152-156 C. ^1H NMR (CD_3OD): δ 3,08 (2H, m), 3,69 (2H, m), 6,66 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,84 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 9$ Hz), 8,08 (1H, s). MS (FAB) m/z vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$ ($M+H$) $^+$ 400,1773, nalezeno 400,1778.

Příklad 1w

4-(3-Amino-1,1-dimethylpropyl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1w. ^1H NMR (DMSO) δ 1,31 (s, 1H), 1,93 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,80 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,22 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,59 (bt, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 12,35 (s, 1H), MS (iontové rozprašování) m/z 392 ($M+H$) $^+$.

Analýza spalin: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}; (\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2)_{2,5}$ vypočteno C, 49,7 %; H, 4,7; % N, 10,4 %. Nalezeno C, 50,0 %; H, 4,8 %; N 10,7 %.

Příklad 1x

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-2-(4-chlorfenyl)-acetamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1x. ^1H NMR (CD_3OD) δ 2,94 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,55 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,44 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), MS (iontové rozprašování) m/z 355/357 ($\text{M}+\text{H}$, Cl). Analýza spalin: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OCl};(\text{CF}_2\text{HF}_3\text{O}_2)_{1,3}$ vypočteno C, 51,6 %; H, 4,1 %; N, 11,1 %. Nalezeno C, 51,6 %; H, 4,1 %; N 11,2 %.

Příklad 1y

[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 1y. ^1H NMR (CD_3OD) δ 3,0 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,61 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), MS (iontové rozprašování) m/z 347/349 ($\text{M}+\text{H}$, Cl). Analýza spalin: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OSCl};(\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2)_{1,5}$ vypočteno C, 44,1 %; H, 3,2 %; N, 10,8 %. Nalezeno C, 44,1 %; H 3,2 %; N 10,9 %.

Příklad 1z

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-6-(2-hydroxyethyl-amino)nikotinamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1z t. t. 102 až 105 °C. ^1H NMR (D_2O): δ 2,88 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,39 (2H, t, $J = 4$ Hz), 3,49 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,64 (2H, t, $J = 4$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,37 (1H, d, J

= 8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, s), 7,92 (1H, s). MS (iontové rozprašování) m/z 367 (M+H)⁺.

Příklad 1aa

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-6-(1,2,4)triazol-1-yl
nikotinamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aa. t. t. 196 až 199 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,99 (2H, m), 3,59 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8 Hz), 7,74 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 3 Hz), 8,37 (1H, s), 8,45 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 8,51 (1H, s, br), 8,71 (2H, s, br), 8,92 (2H, m, br), 9,47 (1H, s). MS (iontové rozprašování) m/z 375 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₁₉H₁₈N₈O.(C₂HO₂F₃). (H₂O)_{0,5}: C, 45,2 %; H, 3,5 %; N, 18,3 %. Nalezeno: C, 45,0 %; H, 3,5 %; N, 18,7 %.

Příklad 1ab

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-6-pyrrol-1-yl
nikotinamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1ab. t. t. 213 až 214 °C. ¹H NMR (CD₃OD): δ 3,08 (2H, d, J = 7 Hz), 3,70 (2H, d, J = 7 Hz), 6,33 (2H, s), 7,26 (1H, d, J = 7 Hz), 7,49 (1H, d, J = 7 Hz), 7,58-7,62 (3H, m), 7,77 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 8 Hz), 8,75 (1H, s). MS (iontové rozprašování) m/z 373 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₁H₂₀N₅O.C₂HO₂F₃. (H₂O)_{1,25}: C, 54,3 %; H, 4,6 %; N, 16,5 %. Nalezeno: C, 54,1 %; H, 4,3 %; N, 16,3 %.

Příklad 1ac

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-6-pyrazol-1-yl
nikotinamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1ac. t. t. 235 až 236 °C. ^1H NMR (CD_3OD): δ 3,08 (2H, m), 3,69 (2H, m), 6,56 (1H, s), 7,26 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,77 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,98 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,07 (1H, s), 8,24 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,64 (1H, s), 8,70-8,79 (2H, m), MS (iontové rozprašování) m/z 374 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O} \cdot \text{C}_2\text{HO}_2\text{F}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$: C 50,5 %; H, 4,6 %; N, 18,7 %. Nalezeno: C, 50,5 %; H, 4,0 %; N, 18,5 %.

Příklad 1ad

N-(2-[3-Karbamimidoyl-1-methylindol-5-yl]ethyl)-4-(6-methoxypyrid-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 55. t. t. 237 až 238 °C. ^1H NMR (CD_3OD): δ 3,09 (2H, m), 3,71 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,96 (3H, s), 6,90 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,68 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,85 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 9$ Hz), 8,02 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,62 (1H, m, br). MS (iontové rozprašování) m/z 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{HO}_2\text{F}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_{1,25}$: C, 57,5 %; H, 5,1 %; N, 12,4 %. Nalezeno: C, 57,5 %; H, 4,8 %; N, 12,3 %.

Příklad 1ae

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-3-chlorbenzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1ae. ^1H NMR (DMSO) δ 2,96 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,59 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,3-7,45 (m, 3H), 7,59 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,57 (bt, 1H), MS (iontové rozprašování)

m/z 341/343 (M+H Cl). Analýza spalin: $C_{18}H_{17}N_4OCl$; $(C_2HF_3O_2)_{1,2}$ vypočteno C, 51,3 %; H, 3,8 %; N, 11,7 %. Nalezeno C 51,4 %; H, 3,9 %; N, 11,7 %.

Příklad 1af

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-2-(3-chlorfenyl)-acetamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1af. 1H NMR (DMSO)

δ 2,82 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,35 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,62 (bs, 2H), 8,69 (bs, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 355/357 (M+H, Cl).

Příklad 1ag

4-(2-Aminomethylpyridin-4-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1ag. 1H NMR (DMSO)

δ 3,0 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,61 (q, J = 7 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 6 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,93 (m, 3H), 8,0 (m, 2H), 8,22 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,40 (bs, 3H), 8,7 (m, 6H), 12,34 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 527 (M+H⁺TFA), 413 (M+H). Analýza spalin: $C_{24}H_{24}N_6O$; $(C_2HF_3O_2)_3(NH_4Cl)_{0,3}$ vypočteno C, 46,8 %; H, 3,7 %; N, 11,4 %. Nalezeno C, 46,6 %; H, 3,9 %; N, 11,5 %.

Příklad 1ah

Amid 4-{4-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]-fenylpyridin-2-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 1ah. ^1H NMR (DMSO) δ 3,0 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,61 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,0 (m, 4H), 8,23 (m, 2H), 8,35 (bs, 1H), 8,55 (bs, 2H), 8,75 (m, 5H). MS (iontové rozprašování) m/z 427 (M+H).

Příklad 1ai

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-(N,N-dimethylaminomethyl)pyridin-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1ai. ^1H NMR (CD_3OD) δ 3,00 (s, 6H), 3,10 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,25 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 5$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 441 (M+H). Analýza spalin: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$; $(\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2)_3$ vypočteno C, 49,1 %; H, 4,0 %; N, 10,7 %. Nalezeno C, 49,4 %; H, 4,3 %; N, 10,9 %.

Příklad 1aj

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 36d. ^1H NMR (DMSO) δ 2,98 (bt, 2H), 3,58 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,95 (m, 4H), 8,10 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,60 (bs, 1H), 8,71 (bs, 3H), 12,30 (s, 1H), 13,31 (s, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 401 (M+H) $^+$. Analýza spalin: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$; $(\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2)_2$; $(\text{NH}_4\text{Cl})_{1,5}$ vypočteno C, 44,1 %; H, 4,0 %; N, 14,8 %. Nalezeno C, 44,5 %; H 4,1 %; N 14,4 %.

Příklad 1ak

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-methoxypyridazin-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1ak. ^1H NMR (DMSO) δ 3,00 (bt, 2H), 3,58 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 7,20 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,17 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,23 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,63 (bs, 2H), 8,73 (bs, 3H), 12,32 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 415 ($M+H$) $^+$. Analýza spalin: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$; $(\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2)_{2,5}$; $(\text{NH}_4\text{Cl})_{0,5}$ vypočteno C, 46,3 %; H, 3,7 %; N, 12,5 %. Nalezeno C, 46,2 %; H, 3,8 %; N, 12,6 %.

Příklad 1al

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(2-dimethylaminoethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1al. ^1H NMR (DMSO) δ 2,88 (bs, 6H), 2,98 (bt, 2H), 3,58 (m, 4H), 4,52 (bt, 2H), 7,14 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,74 (m, 3H), 9,74 (bs, 1H), 12,34 (d, $J = 3$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 472 ($M+H$) $^+$. Analýza spalin: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2$; $(\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2)_3$; $(\text{NH}_4\text{Cl})_{0,1}$; $(\text{H}_2\text{O})_2$ vypočteno C, 45,0 %; H, 4,0 %; N, 11,6 %. Nalezeno C, 45,1 %; H, 3,8 %; N, 11,3 %.

Příklad 1am

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(3-dimethylaminopropyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1am. ^1H NMR (DMSO) δ 2,16 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,98 (bt, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 4,22 (bt, 2H), 7,10 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,00 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,14 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,74 (m, 3H), 9,72 (bs, 1H), 12,34 (s, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 485 ($M+H$) $^+$.

Analýza spalin: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$; $(\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2)_3$; $(\text{NH}_4\text{Cl})_{0,1}$; $(\text{H}_2\text{O})_{0,5}$ vypočteno C, 47,1 %; H, 4,2 %; N, 11,8 %. Nalezeno C, 46,8 %, H, 4,2 %; N, 11,8 %.

Příklad 1an

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dimethylaminoethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1an. ^1H NMR (CD_3OD) δ 2,97 (s, 6H), 3,08 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,44 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,87 (bt, $J = 6$ Hz, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,44 (bm, 1H). MS

(iontové rozprašování) m/z 471 ($M+H$) $^+$. Analýza spalin:

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}$; $(\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2)_{3,2}$ vypočteno C, 46,6 %; H, 4,0 %; N, 13,4.

Nalezeno C, 46,6 %; H, 4,1 %; N, 13,7 %.

Příklad 1ao

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-methoxypyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1a0 a čištěním mžikovou chromatografií (eluování 10% MeOH v CH₂Cl₂ potom 20% MeOH/10% 7N NH₃ v MeOH/70 % CH₂Cl₂) se izoluje jako hydrochloridová sůl. ¹H NMR (CD₃OD) δ 3,09 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,61 (d, J = 5 Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z (iontové rozprašování) m/z 415 (M+H). Analýza spalin: C₂₃H₂₂N₆O₂·(HCl)₂ vypočteno C, 56,7 %; H, 5,0 %; N, 17,2 %. Nalezeno C 57,1 %; H, 4,9 %; N 17,0 %.

Příklad 1ap

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(1-[2-dimethylaminoethyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1ap. t. t. 94 až 97 °C. ¹H NMR (D₂O): δ 2,61 (2H, m), 2,80 (6H, s), 3,25 (2H, m), 3,32 (2H, m), 4,14 (2H, m), 6,45 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,22-7,31 (4H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,55-7,69 (3H, m), 7,78 (1H, s). MS (iontové rozprašování) m/z 471 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₇H₃₀N₆O₂·3C₂H₂O₂F₃ : C, 48,8 %; H, 4,1 %; N, 10,3 %. Nalezeno: C, 48,8 %; H, 4,1 %; N, 10,6 %.

Příklad 1aq

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(1-karbamoylmethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aq t. t. 244 až 245 °C. ¹H NMR (CD₃OD): δ 2,97 (2H, t, J = 7 Hz), 3,59 (2H, m),

4,67 (2H, s), 6,56 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,54 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,67 (1H, s), 7,73 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,91 (1H, s), 7,98 (1H, s). MS (iontové rozprašování) m/z 457 ($M+H$)⁺.

Příklad 1ar

4-(3-Amino-[1,2,4]triazin-6-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1ar. ¹H NMR (CD₃OD) d 3,09 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,72 (2H, t, $J = 7$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,93 (2H, d, $J = 7$ Hz), 8,13 (1H, s), 8,28 (2H, d, $J = 7$ Hz), 9,15 (1H, s); MS, m/z (iontové rozprašování) 401 ($M + H$)⁺.

Příklad 1as

4-(3-Amino-[1,2,4]triazin-5-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1as. ¹H NMR (CD₃OD) d 3,08 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,68 (2H, m), 7,25 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,7-8,3 (7H, m); MS, m/z (iontové rozprašování) 401 ($M + H$)⁺.

Příklad 1at

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazin-6-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1at. ¹H NMR (DMSO-d₆) d 2,99 (2H, t, $J = 5$ Hz), 3,05 (2H, m), 6,58 (1H, m), 7,22 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 3$

Hz), 7,94 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8,04 (2H, d, $J = 7$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8,49 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,81 (1H, t, $J = 5$ Hz), 11,12 (1H, s), 12,28 (1H, s); MS, m/z (iontové rozprašování) 420 $[(M+18) + H]^+$.

Příklad 1au

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1au. 1H NMR (CD_3OD) δ 3,11 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,72 (2H, m), 7,27 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,90 (4H, q, $J = 8$ Hz, $J = 16$ Hz), 8,08 (1H, s), 8,76 (1H, m); MS, m/z (iontové rozprašování) 391 $[M+H]^+$.

Příklad 1av

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-oxopiperidin-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 64a. 1H NMR (CD_3OD) δ 2,08 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 3,10 (m, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,72 (m, 3H), 8,07 (m, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 387 $(M+H)^+$.

Příklad 1aw

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(morfolin-4-ylethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aw. 1H NMR (DMSO) δ 2,99 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,53-4,1 (m, 12H), 7,20

(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,21 (m, 3H), 8,45 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,52 (bs, 2H), 8,72 (bs, 2H), 8,77 (bt, 1H). MS (iontové rozprašování) $m/z = 513$ (M+H)⁺.

Příklad 1ax

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-dimethylaminopropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1ax. ¹H NMR (DMSO) δ 1,95 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,0 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,60 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,45 (bm, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,21 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,70 (bm, 5H). MS (iontové rozprašování) m/z 485 (M+H)⁺.

Příklad 1ay

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-([2-dimethylaminoethyl]methylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1ay. ¹H NMR (DMSO) δ 2,9 (bs, 6H), 3,0 (bt, $J = 7$ Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,40 (bm, 2H), 3,59 (bq, $J = 7$ Hz, 2H), 4,05 (bm, 2H), 7,20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,24 (m, 3H), 8,52 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,7 (bm, 5H). MS (iontové rozprašování) m/z 485 (M+H)⁺.

Příklad 1az

2-[(4-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]-phenyl}pyrimidin-2-yl)methylamino]ethanesulfonová kyselina

Za použití produktu z referenčního příkladu 92d. ^1H NMR (DMSO) δ 2,95 (bm, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,96 (bm, 2H), 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,81 (bd, 2H), 7,92 (bs, 1H), 8,17 (bt, $J = 1$ Hz, 1H), 8,31 (bd, $J = 8$ Hz, 2H), 8,51 (bs, 1H), 8,61 (bs, 2H), 9,11 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 522 ($M+H$) $^+$.

Příklad laaa

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[methyl-(2(S),3(R),4(R),5(R),6-pentahydroxyhexyl)amino]pyrimidin-4-yl}benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92e. ^1H NMR (DMSO) δ 2,99 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,24 (bs, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,42-3,67 (m, 9H), 4,05 (bm), 7,19 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,20 (m, 3H), 8,45 (m, 3H), 8,70 (m, 3H). MS (iontové rozprašování) m/z 578 ($M+H$) $^+$.

Příklad laab

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[methyl-(2(S),3(R),4(S),5(R),6-pentahydroxyhexyl)amino]pyrimidin-4-yl}benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92f. ^1H NMR (DMSO) δ 2,99 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,26 (bs, 3H), 3,39 (m, 3H), 3,55 (m, 3H), 3,63-4,2 (bm, 8H), 7,20 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,20 (m, 3H), 8,42 (m, 3H), 8,70 (m, 3H). MS (iontové rozprašování) m/z 578 ($M+H$) $^+$.

Příklad 1aac

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92g. ^1H NMR (DMSO) δ 2,95 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,6-4,1 (bm, 5H), 6,75 (bs, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,18 (m, 3H), 8,40 (d, $J = 5$ Hz, 1H), (m, 2H), 8,70 (m, 3H). MS (iontové rozprašování) m/z 474 (M+H) $^+$.

Příklad 1aad

2-[(4-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]-fenyl}pyrimidin-2-yl)methylamino]ethanesulfonová kyselina.

Za použití produktu z referenčního příkladu 92h. Sloučenina uvedená v názvu se čistí vysrážením z reakčního prostředí. ^1H NMR (DMSO) δ 2,95 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 3,50 (bm, 2H), 4,00 (bm, 2H), 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,92 (bs, 1H), 8,15 (t, $J = 1$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,40 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,64 (bs, 2H). 9,11 (bs, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 522 (M+H) $^+$.

Příklad 1aae

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-imidazol-1-ylpropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92i. ^1H NMR (DMSO) δ 2,10 (m, 2H), 2,95 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,36 (bm, 2H), 3,56 (q,

$J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 4,30 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 7,18 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7,24 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H), 7,48 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7,50 (bs, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H), 8,14 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H), 8,21 (d, $J = 1 \text{ Hz}$, 1H), 8,39 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H), 8,75 (m, 5H), 9,15 (s, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 508 ($M+H$)⁺.

Příklad 1aaf

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[(2-diethylaminoethyl)methylamino]pyrimidin-4-yl}benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92j. ¹H NMR (DMSO) δ 1,60 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 6H), 2,95 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 3,12-3,4 (m, 9H), 3,59 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 4,0 (bt, 2H), 7,18 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7,32 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H), 7,49 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H), 8,20 (m, 3H), 8,50 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H), 8,70 (bs, 4H), 8,74 (bt, 1H), 9,40 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 513 ($M+H$)⁺.

Příklad 1aag

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-diizopropylaminoethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92k. ¹H NMR (DMSO) δ 1,29 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 12H), 2,97 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 3,22 (bt, 2H), 3,57 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 3,68 (m, 4H), 7,18 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7,39 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H), 7,42 (bm, 1H), 7,48 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H), 8,15 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H), 8,20 (d, $J = 3 \text{ Hz}$, 1H), 8,44 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H), 8,71 (bs, 4H), 8,74 (bt, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 527 ($M+H$)⁺.

Příklad 1aah

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dibutylaminoethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92l. ^1H NMR (DMSO) δ 0,85 (t, $J = 7$ Hz, 6H), 1,29 (m, 4H), 1,60 (m, 4H), 2,97 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,12 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,58 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3,73 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,15 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,65-8,8 (bm, 5H), 8,74 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 555 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Příklad 1aai

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-morfolin-4-ylpropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92m. ^1H NMR (DMSO) δ 1,95 (m, 2H), 2,9-3,14 (m, 4H), 3,19 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 7,17 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,40 (bt, $J = 7$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,14 (m, 3H), 8,44 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,55 (bs, 2H), 8,71 (bm, 3H).

Příklad 1aaj

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-diethylaminopropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92n. ^1H NMR (DMSO) δ 1,15 (t, $J = 7$ Hz, 6H), 2,99 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,13 (m, 6H), 3,43 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,40 (bt, $J = 7$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 1H),

7,73 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,16 (m, 3H), 8,40 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,60 (bs, 2H), 8,71 (bm, 3H). MS (iontové rozprašování) m/z 513 (M+H)⁺.

Příklad 1aak

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-piperidin-1-yl-propylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92p. ¹H NMR (DMSO) δ 1,50-1,73 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,42 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,40 (bt, $J = 7$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,16 (m, 3H), 8,38 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,6-8,78 (bm, 5H). MS (iontové rozprašování) m/z 525 (M+H)⁺.

Příklad 1aal

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-{2-(ethylmethylamino)ethyl}methylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92q. ¹H NMR (DMSO) δ 1,15 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,96 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,57 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3,69 (m, 4H), 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,18 (m, 3H), 8,38 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,6-8,75 (bm, 5H), 9,6 (bs, 1H).

Příklad 1aam

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-dimethylaminopentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92r. ^1H NMR (DMSO) δ 1,35 (m, 2H), 1,58 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,0 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,45-3,8 (bs, rozpouštědlo), 7,18 (m, 2H), 7,32 (bm, 1H), 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,15 (m, 3H), 8,37 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,57 (bs, 2H), 8,70 (bm, 3H), 9,35 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 513 ($M+H$) $^+$.

Příklad 1aan

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-morpholin-4-ylpentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92s. ^1H NMR (DMSO) δ 1,36 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 2,9-3,1 (m, 8H), 3,35 (m, 4H), 3,5-3,7 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 7,40 (bm, 1H), 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,15 (m, 3H), 8,38 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,62 (bs, 2H), 8,70 (bm, 3H), 9,85 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 555 ($M+H$) $^+$.

Příklad 1aap

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-piperidin-1-ylpentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92t. ^1H NMR (DMSO) δ 1,35 (m, 4H), 1,5-1,95 (m, 8H), 2,80 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,55 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,40 (bm, 1H), 7,46 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,19 (m, 3H), 8,39 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,62-8,80 (bm, 5H), 9,20 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 553 ($M+H$) $^+$.

Příklad 1aaq

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-pyrrolidin-1-ylpentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92u. ^1H NMR (DMSO) δ 1,37 (m, 4H), 1,60 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 7,40 (bm, 1H), 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,15 (m, 3H), 8,36 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,62 (bs, 2H), 8,7 (bm, 3H), 9,60 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 539 ($M+H$) $^+$.

Příklad 1aar

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-oxo-hexahydropyrimidin-5-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aaä. ^1H NMR (DMSO) δ 2,91 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,25 (m, 4H), 3,53 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 6,33 (bs, 2H), 7,17 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,17 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,42 (bm, 2H), 8,52 (bt, $J = 7$ Hz, 1H), 8,67 (bs, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 407 ($M+H$) $^+$.

Příklad 1aas

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1,3-dimethyl-2-oxohexahydropyrimidin-5-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aab. ^1H NMR (CD_3OD) δ 2,95 (s, 6H), 3,06 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,36-3,55 (m, 5H), 3,66 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,77 (m, 3H), 8,07 (d, $J = 3$ Hz,

1H), 8,30 (bm, 2H), 8,52 (bt, $J = 7$ Hz, 1H), 8,68 (bs, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 433 (M+H)⁺.

Příklad 1aat

4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} 3-[(2-methoxyethyl)amid]bifenyl-3,4'-dikarboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 99a. ¹H NMR (CD₃OD) δ 3,09 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (bs, 4H), 3,71 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,87 (m, 4H), 8,07 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,65 (bt, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 484 (M+H)⁺.

Příklad 1aau

[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 3'-(morfolin-4-karbonyl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 99b. ¹H NMR (DMSO) δ 2,98 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,3-3,8 (bs, rozpouštědlo), 7,20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,73 (bs, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,91 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 8,50 (bs, 2H), 8,70 (m, 3H). MS (iontové rozprašování) m/z 496 (M+H)⁺.

Příklad 1aav

4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} 3-[(2-morfolin-4-ylethyl)amid]bifenyl-3,4'-dikarboxyové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 99c. ^1H NMR (CD_3OD) δ 3,08 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,15-3,3 (bm, 2H), 3,45 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,6-3,95 (bm, 4H), 3,81 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,06 (bm, 2H), 7,27 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,90 (m, 4H), 8,1 (s, 1H), 8,20 (bs, 1H), 8,7 (bt, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 539 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 1aaw

4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} 2-[(3-diethylaminopropyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 99d. MS (iontové rozprašování) m/z 539 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 1aax

4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} 2-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 99e. MS (iontové rozprašování) m/z 553 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 1aaaa

4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} 2-[(3-piperidin-1-ylpropyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 99f. MS (iontové rozprašování) m/z 551 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 1aaab

4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} 2-[(4-dimethylaminobutyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 99g. MS (iontové rozprašování) m/z 525 (M+H)⁺.

Příklad 1aaac

4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} 2-[(2,3-dihydroxypropyl)methylamid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 99h. MS (iontové rozprašování) m/z 514 (M+H)⁺.

Příklad 1aaad

4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} 2-[(2,3-dihydroxypropyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 99i. MS (iontové rozprašování) m/z 500 (M+H)⁺.

Příklad 1aaae

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92v. t. t. 111 až 113 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,50 (s, 3H), 2,86 (s, 4H), 2,98 (t, 2H, J = 9 Hz), 3,30 (t, 2H, J = 12 Hz), 3,57 (m, 4H), 7,20 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,97 (d, 2H, J = 9 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 3 Hz), 8,26 (d, 2H, J = 9 Hz), 8,55 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 6 Hz),

8,72 (s, 2H), 8,77 (t, 1H, $J = 6$ Hz). MS (iontové rozprašování) m/z 483 ($M+H$)⁺. Analýza: vypočteno pro $C_{27}H_{30}N_8O \cdot 3C_2HF_3O_2 \cdot 1,5H_2O$: C, 46,5 %; H, 4,3 %; N, 13,2 %.
Nalezeno: C, 46,3 %; H, 4,1 %; N, 13,4 %.

Příklad 1aaaf

4-[(4-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]-fenyl}pyrimidin-2-yl)methylamino]butanová kyselina

Za použití produktu z referenčního příkladu 92w. t. t. 100 až 104 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,85 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 2,26 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,00 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,18 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 7,22 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,74 (s, 1H), 8,00 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,24 (s, 1H), 8,25 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,45 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 8,71 (s, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 500 ($M+H$)⁺. Analýza: vypočteno pro $C_{27}H_{29}N_7O_3 \cdot 2,5C_2HF_3O_2 \cdot 0,5H_2O$: C, 48,4 %; H, 4,1 %; N, 12,4 %.
Nalezeno: C, 48,7%; H, 4,1 %; N, 12,1 %.

Příklad 1aaag

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92x. t. t. 194 až 195 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3,02 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,60 (m, 2H), 5,10 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 5,19 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,21 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,72 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8,00 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 8,20 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8,32 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 8,44 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,80 (m, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 483 ($M+H$)⁺.

Příklad 1aaah

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92y. t. t. 134 až 136 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,00 (m, 4H), 3,00 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,55 (m, 6H), 7,21 (m, 2H), 7,53 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,72 (s, 1H), 7,93 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 8,20 (m, 3H), 8,42 (m, 2H), 8,71 (s, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 454 ($M+H$) $^+$. > 98% čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaaj

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92z. t. t. 117 až 120 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,01 (m, 4H), 2,98 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,40 (s, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,70 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 7,20 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,73 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,21 (t, 3H, $J = 9$ Hz), 8,46 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 8,71 (s, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 484 ($M+H$) $^+$. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 2,5\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 49,4 %; H, 4,2 %; N, 12,6 %. Nalezeno: C, 49,2 %; H, 4,2 %; N, 12,6 %.

Příklad 1aaak

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(karbamoylmethyl-N-methylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92aa. t. t. 96 až 98 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,99 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,23 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,21 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,30 (m,

1H), 7,50 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,93 (d, 2H, J = 9 Hz), 8,20 (m, 3H), 8,45 (s, 2H), 8,71 (s, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 471 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₅H₂₆N₈O₂.3C₂HF₃O₂.H₂O: C, 44,8 %; H, 3,8 %; N, 13,5 %. Nalezeno: C, 44,9 %; H, 4,0 %; N, 13,5 %.

Příklad 1aaal

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-pyrrolidin-1-ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92ab. t. t. 159 až 161 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,38 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,93 (d, 2H, J = 6 Hz), 8,19 (m, 3H), 8,40 (d, 1H, J = 3 Hz), 8,50 (s, 1H), 8,72 (m, 3H). MS (iontové rozprašování) m/z 553 (M+H)⁺. > 98% čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaam

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-piperidin-1-ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92ac. t. t. 110 až 113 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,36 (m, 4H), 1,63 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,97 (d, 2H, J = 6 Hz), 8,20 (m, 3H), 8,40 (d, 1H, J = 3 Hz), 8,50 (s, 1H), 8,75 (m, 3H). MS (iontové rozprašování) m/z 567 (M+H)⁺. > 99% čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaan

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-piperidin-1-ylbutylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92ad. t. t. 94 až 96 °C. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 1,52-1,86 (m, 10H), 2,50 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,50 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,75 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 8,20 (m, 3H), 8,40 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8,48 (s, 1H), 8,7 (m, 3H). MS (iontové rozprašování) m/z 539 $(\text{M}+\text{H})^+$. > 99% čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaap

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-diethylaminobutylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92ae. t. t. 73 až 76 °C. ^1H NMR (D_2O): δ 1,03 (t, 6H, $J = 8$ Hz), 1,60 (s, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,97 (m, 6H), 3,45 (m, 4H), 7,08 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 9$), 7,42 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,10 (m, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 527 $(\text{M}+\text{H})^+$. > 97% čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaaq

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-morfolin-4-ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92af. t. t. 129 až 130 °C. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 1,38 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 2,50 (m, 6H), 3,01 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,50 (m, 6H), 7,20 (m, 2H),

7,31 (m, 1H), 7,50 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,65 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,10 (m, 3H), 8,40 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,72 (m, 3H). MS (iontové rozprašování) m/z 569 (M+H)⁺. > 99% čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaar

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-dimethylaminohexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92ag. t. t. 89 až 91 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,36 (m, 4H), 1,59 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,95 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,51 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,74 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,18 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,21 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8,37 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 8,49 (s, 1H), 8,72 (m, 3H). MS (iontové rozprašování) m/z 527 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₃₈N₈O.3C₂HF₃O₂.2H₂O: C, 47,8 %; H, 5,0 %; N, 12,4 %. Nalezeno: C, 47,8 %; H, 4,6 %; N, 12,3 %.

Příklad 1aaas

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-dimethylaminobutylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92ah. t. t. 156 až 159 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,62 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,98 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,07 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,52 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,74 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,18 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,21 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8,37 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 8,49 (s, 1H), 8,72 (m, 3H). MS (iontové rozprašování) m/z 499 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₄N₈O.3C₂HF₃O₂.2H₂O: C, 46,6 %;

H, 4,7 %; N, 12,8 %. Nalezeno: C, 46,5 %; H, 4,5 %; N, 12,6 %.
> 99% čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaat

4-[2-(Bicyklo[2.2.1]hept-2-ylamino)pyrimidin-4-yl]-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92ai. t. t. 152 až 155 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,14 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,97 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,56 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,53 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,73 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,19 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,20 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8,39 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 8,45 (s, 1H), 8,70 (m, 3H). MS (iontové rozprašování) m/z 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Analýza vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O} \cdot 0,2\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 52,9 %; H, 4,8 %; N, 13,1 %. Nalezeno: C, 53,0 %; H, 4,7 %; N, 12,9 %. > 98% čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaau

Amid 1-(4-{4-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl-karbamoyl]fenyl}pyrimidin-2-yl)pyrrolidin-2-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 92aj. t. t. 139 až 141 °C. ^1H NMR (D_2O): δ 1,98 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,81 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,44 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,62 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,12 (m, 1H), 7,38 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,47 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7,89 (m, 3H), 8,16 (d, 1H, $J = 6$ Hz). MS (iontové rozprašování) m/z 497 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_2 \cdot 3\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \cdot \text{NH}_3$: C, 46,3 %; H, 4,0 %; N, 14,7 %. Nalezeno: C, 46,6 %; H, 4,0 %; N, 14,2 %.

Příklad 1aaav

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[(2-hydroxyethyl)-N-methylamino]pyrimidin-4-yl}benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92ak. t. t. 97 až 100 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,99 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,24 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,64 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,75 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,74 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,21 (m, 3H), 8,44 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,52 (s, 1H), 8,72 (s, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 458 ($M+H$) $^+$.

Analýza: vypočteno pro: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 3\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \cdot \text{NH}_3$: C, 47,1 %; H, 4,1 %; N, 13,7 %. Nalezeno: C, 47,2 %; H, 4,3 %; N, 13,7 %.

Příklad 1aaaw

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-morfolin-4-yl-pyrimidin-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92al. ^1H NMR (DMSO) δ 3,0 (bt, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 7,20 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,32 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,22 (m, 3H), 8,51 (m, 2H); 8,73 (m, 3H); 12,28 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 470 ($M+H$) $^+$.

Příklad 1aaax

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(cyklopropyl-methylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92am. ^1H NMR (DMSO) δ 0,26 (m, 2H), 0,43 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 1,12 (bt, H), 2,98 (t,

2H, $J = 7$ Hz), 3,25 (bs, 2H), 3,57 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,74 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,19 (m, 3H), 8,39 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,53 (bs, 2H), 8,71 (bs, 3H), 12,28 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 454 ($M+H$)⁺.

Příklad 1aaay

N-[2-(Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-[(2-methoxyethyl)methylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92an. ¹H NMR (DMSO) δ 2,99 (bt, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,58 (m, 4H), 3,86 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,76 (s, 1H), 7,96 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,46 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,65 (bs, 1H), 8,76 (bs, 3H), 12,37 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 472 ($M+H$)⁺.

Příklad 1aaaz

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92ap. ¹H NMR (DMSO) δ 1,74 (bt, 2H), 2,98 (bt, 2H), 3,42 (bs, 2H), 3,50 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,56 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,74 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,19 (m, 3H), 8,39 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,52 (bs, 2H), 8,71 (m, 3H), 12,28 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 458 ($M+H$)⁺.

Příklad 1aaaaa

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[(2-hydroxyethyl)propylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92aq. ^1H NMR (DMSO) δ 0,90 (t, 3H), 1,63 (bd, 2H), 2,99 (t, 2H), 3,61 (m, 8H), 4,70 (bs, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,49 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,73 (s, 1H), 7,92 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,18 (m, 3H), 8,42 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,50 (bs, 2H), 8,70 (bs, 2H), 12,26 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 469 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad laaaab

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-piperidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92ar. ^1H NMR (DMSO) δ 1,61 (m, 6H), 2,98 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,84 (m, 4H), 7,20 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,20 (m, 3H), 8,45 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,50 (bs, 1H), 8,71 (bs, 3H), 12,28 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad laaaac

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(ethylmethyl-amino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92as. ^1H NMR (DMSO) δ 1,15 (t, 3H, $J = 7$ Hz); 2,98 (bt, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,74 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,21 (m, 3H), 8,45 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,53 (bs, 1H), 8,72 (bs, 3H), 12,29 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad laaaad

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92at. ^1H NMR (DMSO) δ 1,38 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,99 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,34 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,58 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 4,39 (bd, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,75 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,20 (m, 3H), 8,45 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,57 (bs, 1H), 8,73 (bs, 3H), 12,29 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad laaaaee

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2,3-dihydroxypropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92au. ^1H NMR (DMSO) δ 2,98 (bt, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,57 (m, 3H), 3,70 (bs, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,50 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,74 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,21 (m, 3H), 8,40 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,53 (bs, 1H), 8,72 (m, 3H), 12,29 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad laaaaaf

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-[(2,3-dihydroxypropyl)methylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92av. ^1H NMR (DMSO) δ 2,98 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,25 (s, 3H), 3,38 (d, 2H, $J = 5$ Hz), 3,54 (m, 3H), 3,85 (bs, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,74 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,22 (m, 3H), 8,45 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,53 (bs, 1H), 8,71 (bs, 3H), 12,28 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad laaaaag

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-((s)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92aw. ^1H NMR (DMSO) δ 2,04 (m, 4H), 2,98 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,33 (m, 5H), 3,60 (m, 4H), 4,35 (bs, 1H), 7,20 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,28 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,74 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,22 (m, 3H), 8,47 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,52 (bs, 1H), 8,72 (bs, 3H), 12,28 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 498 (M+H) $^+$.

Příklad laaaaah

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-piperazin-1-ylpyrimidin-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92ax. ^1H NMR (DMSO) δ 2,98 (bt, 2H, $J = 7$ Hz), 3,24 (bs, 4H), 3,59 (m, 2H), 4,06 (bs, 4H), 7,20 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,75 (s, 1H), 7,96 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,24 (m, 3H), 8,56 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,63 (bs, 1H), 8,74 (m, 2H), 8,95 (bs, 2H), 12,30 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 469 (M+H) $^+$.

Příklad laaaaai

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)-4-[2-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)ethylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92ay. ^1H NMR (DMSO) δ 2,98 (bt, 2H), 3,24 (m, 4H), 3,50 (m, 6H), 6,28 (bs, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,39 (bs, 1H), 7,50 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,74 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,20 (m, 3H), 8,40 (bs, 1H), 8,50

(bs, 2H), 8,73 (m, 3H), 12,28 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 512 (M+H)⁺.

Příklad laaaaaj

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-methoxypropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92az. ¹H NMR (DMSO) δ 1,80 (m, 2H), 2,98 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,23 (s, 3H), 3,40 (t, 4H, J = 6 Hz), 3,55 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, J = 9 Hz), 8,18 (m, 3H), 8,38 (d, 1H, J = 5 Hz), 8,54 (bs, 2H), 8,71 (m, 3H), 12,28 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 472 (M+H)⁺.

Příklad laaaaak

4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxyethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92aaa. ¹H NMR (DMSO) δ 2,98 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,44 (bs, 2H), 3,56 (m, 4H), 4,80 (bs, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,49 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,93 (d, 2H, J = 8 Hz), 8,18 (m, 3H), 8,38 (d, 1H, J = 5 Hz), 8,50 (bs, 2H), 8,70 (m, 3H), 12,26 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 444 (M+H)⁺.

Příklad laaaaal

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-methoxyethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 100a. t. t. 122 až 124 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,50 (s, 3H), 2,99 (t, 2H, J = 9

Hz), 3,59 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,51 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,97 (d, 2H, J = 6 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 3 Hz), 8,28 (d, 2H, J = 6 Hz), 8,41 (s, 1H), 8,71 (m, 3H), 8,76 (t, 1H, J = 6 Hz). MS (iontové rozprašování) m/z 459 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₅H₂₆N₆O₃.2,5C₂HF₃O₂.0,5NH₃: C, 50,1 %; H, 4,3 %; N, 13,1 %. Nalezeno: C, 50,1 %; H, 4,5 %; N, 13,0 %.

Příklad 1aaaam

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(1-karbamoylethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 100b. t. t. 159 až 161 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,52 (d, 3H, J = 6 Hz), 3,00 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,60 (m, 2H), 5,21 (q, 1H, J = 6 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,82 (d, 2H, J = 6 Hz), 7,97 (d, 2H, J = 9 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 3 Hz), 8,29 (d, 2H, J = 9 Hz), 8,44 (s, 1H), 8,71 (m, 2H), 8,80 (m, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 472 (M+H)⁺.

Příklad 1aaaaan

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-dimethylaminohexyloxy)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 100c. t. t. 82 až 84 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,40 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,01 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,98 (d, 2H, J = 9 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 3 Hz), 8,27 (d, 2H, J = 9 Hz), 8,55 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,78 (m, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 528 (M+H)⁺. > 99% čistota analýzou HPLC.

Příklad laaaap

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-oxopiperidin-3-yloxy)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 100d. t. t. 145 až 147 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,92 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,00 (t, 2H, $J = 3$ Hz), 3,22 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,70 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,97 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,20 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8,26 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,45 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,77 (t, 1H, $J = 3$ Hz). MS (iontové rozprašování) m/z 498 ($M+H$) $^+$.

Příklad laaaaq

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 100e. t. t. 104 až 105 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,89 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,98 (t, 2H, $J = 3$ Hz), 3,19 (m, 2H), 3,50-3,66 (m, 6H), 4,73 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,73 (s, 1H), 7,88 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 8,01 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,25 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8,30 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,51 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,76 (m, 1H), 8,77 (m, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 498 ($M+H$) $^+$. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 2,5\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2\text{H}_2\text{O}$: C, 49,5 %; H, 4,5 %; N, 12,3 %. Nalezeno: C, 49,6 %; H, 4,4 %; N, 12,2 %.

Příklad laaaar

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dimethylaminoethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 100f. t. t. 106 až 107 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,89 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 4,75 (t, 2H, $J = 3$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,74 (s, H), 7,87 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 8,00 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,20 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8,30 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,45 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,77 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 8,79 (m, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 472 ($M+H$) $^+$. > 99% čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaaas

[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 3'-(2-dimethylaminoethoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aae. t. t. 99 až 101 °C. ^1H NMR (D_2O): δ 2,88 (s, 6H), 2,94 (t, 2H, $J = 61$ Hz), 3,55 (m, 4H), 4,32 (t, 2H, $J = 3$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,20 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,55 (m, 4H), 7,94 (s, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 470 ($M+H$) $^+$. > 99% čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaaat

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxypyridin-2-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aaf. t. t. 164 až 167 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,98 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,58 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,44 (m, 2H), 7,47 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,74 (s, 1H), 7,92 (s, 4H), 8,20 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8,37 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,71 (s, 2H). MS (iontové rozprašování)

m/z 400 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro

C₂₃H₂₁N₅O₂.1,5C₂HF₃O₂.0,5H₂O : C, 53,9 %; H, 4,1 %; N, 12,1 %.

Nalezeno: C, 54,1 %; H, 4,6 %; N, 12,5 %.

Příklad 1aaaau

[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 2'-(2-dimethyl-aminoethoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aag. t. t. 73 až 76 °C. ¹H NMR (D₂O): δ NMR 2,57 (s, 6H), 2,95 (t, 2H, J = 3 Hz), 3,32 (t, 2H, J = 3 Hz), 3,60 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,20 (m, 2H), 7,00 (d, 2H, J = 6 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,35 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,52 (d, 2H, J = 6 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,95 (s, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z (M+H)⁺. > 94% čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaaav

[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 2'-(3-dimethyl-aminopropoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aah. t.t. 76 až 78 °C. ¹H NMR (D₂O): δ 1,95 (m, 2H), 2,45 (s, 6H), 2,88 (t, 2H, J = 9 Hz), 2,96 (t, 2H, J = 9 Hz), 3,59 (t, 2H, J = 9 Hz), 7,06 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,56 (d, 3H, J = 9 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,96 (s, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 484 (M+H)⁺. > 98% čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaaaw

[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 3'-(3-dimethyl-aminopropoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aai. t. t. 84 až 86 °C. ^1H NMR (D_2O) : δ 2,06 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,85 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,18 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,47 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 4,00 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,02 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,25 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,45 (m, 4H), 7,86 (s, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 100% čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaaax

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxopyridin-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aaj. ^1H NMR (DMSO) δ 3,01 (bt, 2H), 3,56 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,52 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,86 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7,94 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,20 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,71 (m, 2H), 12,28 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 1aaaay

4-[2-(Acetylaminomethyl)pyridin-4-yl]-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aak. ^1H NMR (DMSO) δ 1,94 (s, 3H), 2,99 (bt, 2H), 4,49 (d, 2H, $J = 5$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,74 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,94 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,00 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,22 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8,53 (m, 2H), 8,74 (m, 3H), 12,29 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 455 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 1aaaaz

(4-[4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]-fenyl]pyridin-2-ylmethyl)amid piperidin-4-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aal. ^1H NMR (DMSO) δ 1,75 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,94 (m, 5H), 3,30 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 4,54 (bd, 2H), 7,20 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,76 (s, H), 7,88 (m, 2H), 7,94 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,03 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,24 (s, 1H), 8,44 (bs, 1H), 8,77 (m, 3H), 12,35 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 524 ($M+H$) $^+$.

Příklad laaaaaa

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(3-dimethylaminopropyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aam. t. t. 129 až 130 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,07 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 2,72 (s, 6H), 2,84 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,03 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,46 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,98 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,38 (m, 3H), 7,47 (m, 3H), 7,81 (m, 2H), 7,88 (s, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 485 ($M+H$) $^+$.
Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 3\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 48,9 %; H, 4,3 %; N, 10,1 %. Nalezeno: C, 48,6 %; H, 4,3 %; N, 10,4 %.

Příklad laaaaab

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aan. t. t. 84 až 86 °C. ^1H NMR (D_2O): δ 2,11 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,90 (t, 2H, $J = 3$ Hz), 3,21 (m, 2H), 3,51 (t, 2H, $J = 3$ Hz), 4,23 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,40 (d,

1H, J = 6 Hz), 7,48-7,55 (m, 5H), 7,89 (m, 2H), 8,23 (s, 1H).

MS (iontové rozprašování) m/z 485 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₂N₆O₂·3C₂HF₃O₂: C, 49,4 %; H, 4,3 %; N, 10,2 %.

Nalezeno: C, 49,3 %; H, 4,6 %; N, 10,4 %.

Příklad laaaaac

(5-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}-2-oxo-2H-pyridin-1-yl)acetamid

Za použití produktu z referenčního příkladu laap. MS (iontové rozprašování) m/z 457 (M+H)⁺.

Příklad láaaaad

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{1-[(2-dimethyl-aminoethylkarbamoyl)methyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl}benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu laaq. t. t. 71 až 75 °C. ¹H NMR (D₂O): δ 2,75 (s, 6H), 3,16 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,63 (m 2H), 6,48 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,25 (m, 3H), 7,38 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,79 (s, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 528 (M+H)⁺. > 94% čistota analýzou HPLC.

Příklad laaaaae

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu laas. ¹H NMR (CD₃OD): δ 8,04 (s, 1H), 7,71 (brs, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,92 (d, 2H), 3,93 (d, 2H), 3,59 (t, 2H),

3,29 (m, 1H), 2,96 (t, 2H), 2,80 (dt, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,06 (m, 2H), 1,68 (dq, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 433 (M+H)⁺. 92 % čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaaaaf

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[4-(2-dimethyl-aminoethylamino)piperidin-1-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aat. ¹H NMR (CD₃OD): δ 8,04 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,02 (d, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,56 (brs, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,90 (m, 2H), 2,20 (brd, 2H), 1,79 (q, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 476 (M+H)⁺. > 97% čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaaaag

4-(4-Aminopiperidin-1-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aav. ¹H NMR (CD₃OD): δ 8,08 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,99 (d, 2H), 3,96 (brd, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,93 (dt, 2H), 2,07 (brd, 2H), 1,70 (dq, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 405 (M+H)⁺. > 99 % čistota HPLC.

Příklad 1aaaaah

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(4-methoxy-piperidin-1-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aaw. ^1H NMR (CD_3OD): δ 8,07 (s, H), 7,76 (s, H), 7,72 (d, 2H), 7,46 (d, H), 7,33 (dd, H), 7,08 (d, 2H), 3,60-3,72 (m, 3H), 3,44-3,52 (m, H), 3,29 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,04 (t, 2H), 1,97-2,08 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 2H). MS (CI) m/z 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 1aaaaai

4-(4-Acetylamino-piperidin-1-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 125. ^1H NMR (CD_3OD): δ 8,08 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,01 (d, 2H), 3,83 (brd, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,98 (dt, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,58 (dq, 2H). MS (CI) m/z 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 1aaaaaj

4-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aay. ^1H NMR (CD_3OD): δ 8,06 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,23 (dd, 1H), 4,02 (d, 1H), 4,64 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,81-2,93 (m, 1H), 2,64-2,75 (dt, 1H), 1,82-1,92 (m, 2H), 1,55-1,75 (m, 2H), 1,37 (m, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 432 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. > 96 % čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaaaak

Amid 4-{4-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]-fenyl}piperidin-1-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aaz. ^1H NMR (CD_3OD): δ 8,07 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,31 (brd, 2H), 7,24 (dd, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,80-2,97 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 95% čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaaaal

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-methyl-1-oxypiperidin-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aaaa. ^1H NMR (DMSO): δ 8,69 (brs, 1H), 8,46 (brs, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,75 (d, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,45-3,72 (m, 8H), 2,94 (m, 1H), 1,97 (m, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 96% čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaaaam

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aaab. ^1H NMR (DMSO): δ 9,55 (brs, 1H), 8,62 (d, 2H), 8,18 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,02-3,06 (m, 1H), 2,89-2,95 (m, 2H), 2,78-2,80 (m, 4H), 1,97-2,01 (m, 1H), 1,79-1,82 (m, 1H), 1,20-1,24 (m, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 1aaaaan

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aaac. ^1H NMR (CD_3OD): δ 8,06 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 3,84 (d, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,71-2,89 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,78 (dq, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 1aaaaao

4-(2-Acetylamino-1,1-dimethylethyl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aaad. ^1H NMR (DMSO) δ 1,24 (s, 6H), 1,77 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 3,27 (d, $J = 6$ Hz), 3,55 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,77 (m, 3H), 8,20 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,52 (m, 2H), 8,70 (bs, 1H), 12,28 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 1aaaaap

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-methanesulfonylamino-1,1-dimethylethyl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 106. ^1H NMR (DMSO) δ 1,28 (s, 6H), 2,74 (s, 3H), 2,96 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,11 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3,54 (m, 2H), 6,85 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,76 (m, 3H), 8,20 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,54 (m, 2H), 8,70 (bs, 1H), 12,27 (d, $J = 3$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 456 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 1aaaaaq

(2-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}-2-methylpropyl)amid piperidin-4-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aaaf. ^1H NMR (DMSO) δ 1,24 (s, 6H), 1,68 (m, 4H), 2,42 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,90 (bs, 1H), 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,76 (m, 4H), 8,22 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,71 (bs, 1H), 12,30 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 1aaaaar

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1,1-dimethyl-2-ureidoethyl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 107a. ^1H NMR (DMSO) δ 1,23 (s, 6H), 2,96 (t, 2H), 3,23 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,19 (bs, 2H), 5,72 (t, 1H), 7,19 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,75 (m, 3H), 8,20 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,53 (m, 2H), 8,70 (bs, 1H), 12,26 (d, $J = 3$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 1aaaaas

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-ethylureido)-1,1-dimethylethyl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 107b. ^1H NMR (DMSO) δ 0,93 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,22 (s, 6H), 2,96 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 5,54 (bt, 1H), 5,78 (bs, 1H), 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,76 (m, 3H), 8,21 (bs, 1H), 8,51 (m, 2H), 8,70 (bs, 1H), 12,27 (s, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad laaaaat

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-dimethylamino-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu laaaai. $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1,88 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,98 (m, 10H), 3,33 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 4,80 (bs, 1H), 7,18 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 8,64 (bs, 2H), 8,71 (bs, 1H), 12,31 (s, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 432 ($M+H$) $^+$.

Příklad laaaaaau

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxypyridin-4-yloxy)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu laaaaj. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8,07 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,64 (d, 2H); 7,46 (d, 1H); 7,22 (dd, 2H); 6,79 (d, 2H); 3,63 (t, 2H); 3,03 (t, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 416 ($M+H$) $^+$.

Příklad laaaaav

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu laaak. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): d 8,07 (s, 1H), 7,74-7,79 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 3,59-3,67 (m, 2H), 3,34-3,45 (m, 2H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,04 (t, 2H), 2,91 (t, 3H), 2,38 (brd, 1H), 2,20-2,26 (m, 2H), 2,06-2,10 (m, 2H), 1,89 (brq, 1H). MS

(iontové rozprašování) m/z 420 ($M+H$)⁺. 94% čistota analýzou HPLC.

Příklad 1aaaaaw a 1aaaaax

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 67b. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,27 (bs, 1H), 8,89 (bs, 2H), 8,70 (bs, 2H), 8,56 (t, 1H), 8,21 (bs, 2H), 8,20 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,32 (bs, 1H), 3,78 (bs, 2H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,3 (obsc, 2H), 2,94 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,69 (bm, 2H); MS (iontové rozprašování) m/z 388 ($M+H$)⁺.

Roztok N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzamid (5 mg,) v MeOH (2 ml) se propláchne dusíkem a přidá se 10% palladium na uhlí (9 mg) a reakční směs se opět propláchne dusíkem. Reakční směs se poté propláchne vodíkem a intenzivně se míchá 30 minut. Reakční směs se propláchne dusíkem a filtruje se přes celit, promyje se MeOH a koncentrací se získá N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-piperidin-4-ylbenzamid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,31 (bs, 1H), 8,72-8,84 (m, 7H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,3 (obsc, 2H), 3,05-3,85 (m, 5H), 1,96-1,72 (m, 4H); MS (iontové rozprašování) m/z 390 ($M+H$)⁺.

Příklad 1aaaaay

4-(2-Amino-1,1-dimethylethyl)-N-(2-[3-karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)benzamid

K roztoku 4-(2-[terc.butoxykarbonylamino]-1,1-dimethylethyl)-N-(2-[1-terc.butoxykarbonyl-3-terc.butoxykarbonyl-karbamimidoyl-indol-5-yl]ethyl)benzamid (0,092 g, 0,14 mmol, referenční příklad 1aaal) v CH₂Cl₂ (8 mL) se přidá destilovaná voda (0,1 ml) a kyselina trifluoroctová (2 ml). Po 6 hodinách se reakční směs koncentruje a pod vysokým vakuem se získá sloučenina uvedená v názvu v kvantitativním výtěžku jako bílá pevná látka. (t. t. 67 až 70 °C). ¹H NMR (D₂O): δ 1,29 (6H, s), 2,91 (2H, t, J = 7 Hz), 3,12 (2H, s), 3,53 (2H, t, J = 7 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8 Hz), 7,36-7,46 (5H, m), 7,54 (1H, s), 7,93 (1H, s). MS (FAB) m/z 378 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₂H₂₇N₅O₃.3C₂H₂O₂F₃: C, 46,7 %; H, 4,2 %; N, 9,7 %. Nalezeno: C, 46,8 %; H, 4,5 %; N, 9,8 %.

Za použití v podstatě stejného způsobu jako v příklad 1aaaaay, s výjimkou že se použije specifický substrát se připraví

Příklad 1aaaaaz

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(6-[2-dimethyl-aminoethoxy]pyridin-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aaam. Čištění HPLC (96,8% čistota analýzou HPLC). t. t. 57 až 59 °C. ¹H NMR (D₂O): δ 2,77-2,89 (8H, m), 3,39-3,54 (4H, m), 4,44 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 9 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8 Hz), 7,40-7,49 (5H, m), 7,84 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 9 Hz), 8,16 (1H, s). MS (iontové rozprašování) m/z 471 (M+H)⁺.

Příklad 1aaaaaaa

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-pyrid-4-ylbenzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu laaan. t. t. 113 až 116 °C. ^1H NMR (D_2O): δ 2,19 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,56 (2H, t, $J = 6$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,62 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,79 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,92 (1H, s), 8,19 (2H, m), 8,67 (2H, br, m). MS (iontové rozprašování) m/z 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$. $(\text{C}_2\text{HO}_2\text{F}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_{0,5}$: C, 47,4 %; H, 3,4 %; N, 9,5 %. Nalezeno: C, 47,2 %; H, 3,7 %; N, 9,8 %.

Příklad laaaaaab

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(4-karbamoylfenyl)-benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu laaao. MS m/z 426 ($\text{M}+\text{H}$).

Příklad laaaaaac

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(4-methoxyfenyl)-benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu laaap. MS m/z 413 ($\text{M}+\text{H}$).

Příklad laaaaaad

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-(5-methoxyindol-2-yl)karboxamid

Za použití produktu z referenčního příkladu laaaq. MS m/z 375 ($\text{M}+\text{H}$).

Příklad 1aaaaaae

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-(6-chlorbenzothiofen-2-yl)karboxamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aaar. MS m/z 397 (M+H).

Příklad 1aaaaaaf

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(4-benzyloxyfenyl)-benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aaas. MS m/z 413 (M+H).

Příklad 1aaaaaag

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-chlorbenzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aaat. MS m/z 341/343 (M+H, Cl).

Příklad 1aaaaaah

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(methylsulfonyl)-benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aaau. MS m/z 385 (M+H).

Příklad 1aaaaaai

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(aminosulfonyl)-benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1aaav. MS m/z 386 (M+H).

Příklad 1aaaaaaj

4-(3-Aminoprop-1-ynyl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 64d. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 7,56 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,67 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3,05 (t, $J = 8$ Hz, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 360 (M+H⁺).

Příklad 1aaaaaak

5-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}-2-oxo-2H-pyridin-1-yl)octová kyselina

Míchá se roztok (5-{4-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}-2-oxo-2H-pyridin-1-yl)acetamidu (0,507g, 1,11 mmol příklad 1aaaaac) v 5M HCl (40 ml) a methanolu (20 ml) při 50 °C po dobu 42 hodin. Reakční směs se koncentruje a přenese se do směsi 9:1 H₂O a AcCN (30 ml). Pevné nečistoty se odfiltrují a filtrát se čistí na HPLC a získá se 3,60 mg sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka. t. t. > 250 °C. ^1H NMR (CD_3OD): δ 3,07 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,68 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 6,68 (d, 1H, 9 Hz), 7,26 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,63 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,78 (s, 1H), 7,83 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,97 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,07 (m, 2H),

8,65 (m, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 458 ($M+H$)⁺. > 90% čistota analýzou HPLC.

Příklad 2

Za použití v podstatě stejného postupu jako v příkladu 1a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 67c se připraví 3-karbamimidoyl-5-{2-[4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoylamino]propyl}indol. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,24 (bs, 1H), 8,68 (bs, 2H), 8,49 (bs, 2H), 8,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 10,3 Hz, 1H), 7,83-7,81 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 3,00 (dd, J = 13, 7 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 13, 7 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 7 Hz, 3H); MS (iontové rozprašování) m/z 414 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 1a

N-(2-[3-Kyan-5-indolyl]ethyl)-4-pyridin-3-ylbenzamid

K suspenzi 4-pyrid-3-ylbenzoové kyseliny (0,430 g, 2,16 mmol, referenční příklad 11b) a diizopropylethylaminu (DIEA) (0,42 ml, 2,4 mmol) v CH₂Cl₂ (10 ml) se přidá O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborát (TBTU) (0,706 g, 2,20 mmol). Po 30 minutách se přidá 3-kyan-5-(2-aminoethyl)indol (0,4 g, 2,16 mmol, referenční příklad 2) a DIEA (0,42 ml, 2,4 mmol) a poté po 15 minutách další část DIEA (0,42 ml) v CH₂Cl₂ (5 ml). Směs se míchá přes noc, potom se roztok koncentruje a vzniklý zbytek se chromatografuje (10:1 CH₂Cl₂:MeOH) a získá se produkt s určitými nečistotami DIEA. Tento surový produkt se použije bez dalšího čištění (iontové rozprašování) m/z 367 ($M+H$)⁺.

Následující sloučeniny se připraví za použití v podstatě stejného postupu jak je popsáno v referenčním příkladu 1a, s výjimkou, že se použije specifická kyselina:

Referenční příklad 1b

N-(2-[3-Kyan-5-indolyl]ethyl)-4-pyrimid-5-ylbenzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 11c. Použije se bez dalšího čištění. MS (iontové rozprašování) m/z 368 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1c

2-(3-Kyan-5-indolyl)ethylamid 5-(pyridin-2-yl)thiofen-2-karboxylové kyseliny

Použije se bez dalšího čištění. MS (FAB) m/z 373 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1d

N-(2-[3-Kyanindol-5-yl]ethyl)-6-morfolin-4-yl nikotinamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 24a. Jako rozpouštědlo se použije methylenchlorid:DMF 4:1. Použije se bez dalšího čištění. MS (iontové rozprašování) m/z 376 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1e

N-(2-[3-Kyanindol-5-yl]ethyl)-6-chlornikotinamid

Použije se komerčně dostupná 6-chlornikotinová kyselina.

Použije se bez dalšího čištění. MS (EI) m/z 324, 326 (M[³⁵Cl, ³⁷Cl])⁺.

Referenční příklad 1f

N-(2-[3-Kyanindol-5-yl]ethyl)-6-imidazol-1-yl nikotinamid

Použije se komerčně dostupná 6-imidazol-1-yl nikotinová kyselina. Použije se bez dalšího čištění. MS (iontové rozprašování) m/z 357 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1g

N-(2-[3-Kyanindol-5-yl]ethyl)-4-imidazol-1-yl benzamid

Použije se bez dalšího čištění. MS (iontové rozprašování) m/z 357 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1h

N-(2-[3-Kyanindol-5-yl]ethyl)-4-(3H-imidazol-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 35b. Použije se bez dalšího čištění. MS (iontové rozprašování) m/z 356 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1i

N-(2-[3-Kyanindol-5-yl]ethyl)-4-(1,2,4)thiadiazol-5-ylbenzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 35a. Použije se bez dalšího čištění. MS (iontové rozprašování) m/z 374 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1j

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-karbamoyl-1-methylethyl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 25a. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) d 1,58 (s, 6H), 3,05 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,67 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,28 (bt, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 375 ($\text{M}+\text{H}$).

Referenční příklad 1k

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-[N-(2-methoxyethyl)]-karbamoyl-1-methyl-ethylbenzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 25b. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) d 1,58 (s, 6H), 3,05 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,70 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 6,3 (bt, 1H), 7,20 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,57 (bt, $J = 7$ Hz), 7,74 (m, 3H). MS (iontové rozprašování) m/z 433 ($\text{M}+\text{H}$).

Referenční příklad 1l

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(terc.butyl)benzamid

Použije se komerčně dostupná 4-(terc.butyl)benzoová kyselina. ^1H NMR (CDCl_3) d 1,30 (s, 9H), 3,04 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,76 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 6,32 (bt, $J = 7$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,65 (m, 4H), 9,9 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 346 ($\text{M}+\text{H}$).

Referenční příklad 1m

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(pyridazin-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1le. ^1H NMR (DMSO) d 2,98 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,59 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 8,05 (m, 5H), 8,23 (s, 1H), 8,74 (bt,

$J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 9,31 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H), 9,7 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 368 (M+H).

Referenční příklad 1n

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-methoxypyridin-5-yl)-2-methylbenzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 33a. ^1H NMR (DMSO) d 2,30 (s, 3H), 2,96 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 3,52 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,91 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7,20 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7,32 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7,50 (m, 4H), 8,01 (dd, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 1H), 8,21 (d, $J = 3 \text{ Hz}$, 1H), 8,33 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 8,49 (d, $J = 3 \text{ Hz}$, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 411 (M+H).

Referenční příklad 1o

(2-[3-Kyanindol-5-yl]ethyl)amid 3',4'-dimethoxybifenyl-4-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 33b. Použije se bez dalšího čištění. MS (iontové rozprašování) m/z 426 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1p

N-(2-[3-Kyan-1H-indol-5-yl]ethyl)-4-(6-methoxypyrid-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 33c. Použije se bez dalšího čištění. MS (FAB) m/z 397 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1q

N-(2-[3-Kyan-1H-indol-5-yl]ethyl)-4-(1-oxypyrid-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 17a. Použije se bez dalšího čištění. MS (iontové rozprašování) m/z 383 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 1r

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 42a. ¹H NMR (DMSO) δ 2,99 (bt, 2H), 3,56 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,94 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,65 (bt, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,02 (bs, 1H), 12,13 (bs, 1H), 12,71 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 407 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 1s

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 42b. ¹H NMR (DMSO) δ 2,99 (bt, 2H), 3,55 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,95 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,21 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8,66 (bt, 1H), 8,98 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 12,49 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 406 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 1t

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-furo[3,2-c]pyridin-2-ylbenzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 42c. ^1H NMR (DMSO) δ 2,99 (bt, 2H), 3,57 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,98 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,71 (bt, 1H), 9,00 (s, 1H), 12,10 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 407 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 1u

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-3-chlor-4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 33d. ^1H NMR (DMSO) δ 2,98 (bt, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 6,94 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,74 (bt, 1H), 12,12 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 1w

terc. Butylester (3-{4-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl-karbamoyl]fenyl}-3-methylbutyl)karbamové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 25d. ^1H NMR (DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 1,33 (s, 9H), 1,74 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,95 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,51 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 6,67 (bt, 1H), 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,50 (bt, 1H), 12,12 (s, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 1x

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-2-(4-chlorfenyl)-acetamid

Za použití komerčně dostupné 2-(4-chlorfenyl)octové kyseliny.

^1H NMR (CD_3OD) δ 2,90 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,48 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,91 (s, 1H). (MS (iontové rozprašování) m/z 338/340 ($\text{M}+\text{H}$, Cl).

Referenční příklad 1y

[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny

Za použití komerčně dostupné 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny. ^1H NMR (DMSO) δ 2,93 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,48 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,7 (bt, $J = 7$ Hz, 1H). 12,14 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 330/332 ($\text{M}+\text{H}$, Cl).

Referenční příklad 1z

N-(2-[3-Kyanindol-5-yl]ethyl)-6-(2-hydroxyethylamino)-nikotinamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 24c. MS (iontové rozprašování) m/z 350 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 1aa

N-(2-[3-Kyanindol-5-yl]ethyl)-6-(1,2,4)triazol-1-ylnikotinamid

Za použití komerčně dostupné 6-(1,2,4)triazol-1-ylnikotinové kyseliny. MS (iontové rozprašování) m/z 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 1ab

N-(2-[3-Kyanindol-5-yl]ethyl)-6-pyrrol-1-yl nikotinamid

Za použití komerčně dostupné 6-(pyrrol-1-yl)nikotinové kyseliny. MS (iontové rozprašování) m/z 356 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1ac

N-(2-[3-Kyanindol-5-yl]ethyl)-6-pyrazol-1-yl nikotinamid

Za použití komerčně dostupné 6-pyrazol-1-yl nikotinové kyseliny. MS (iontové rozprašování) m/z 357 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1ae

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-3-chlorbenzamid

Za použití komerčně dostupné 3-chlorbenzoové kyseliny. ¹H NMR (DMSO) δ 2,98 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,53 (q, J = 7 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,70 (bt, J = 7 Hz, 1H). MS (EI) m/z 323/325 (M⁺, Cl).

Referenční příklad 1af

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-2-(3-chlorfenyl)acetamid

Za použití komerčně dostupné 2-(3-chlorfenyl)octové kyseliny.

¹H NMR (CD₃OD) δ 2,90 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,48 (q, J = 7 Hz, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,11 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 338/340 (M+H, Cl).

Referenční příklad 1ag

4-(2-terc. Butyloxykarbonylaminomethyl)pyridin-4-yl)-N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 33e. ^1H NMR (DMSO) δ 1,38 (s, 9H), 2,96 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,55 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,27 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,94 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,17 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,65 (t, $J = 7$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 496 (M+H).

Referenční příklad 1ah

Amid 4-{4-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]pyridin-2-karbxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 33f. ^1H NMR (DMSO) δ 3,0 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,57 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,75 (bs, 1H), 8,0 (m, 5H), 8,2 (bs, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,73 (m, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 410 (M+H).

Referenční příklad 1ai

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-dimethylaminomethyl-pyridin-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 33g. ^1H NMR (CD_3OD) δ 2,63 (s, 6H), 3,06 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 7,24 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,84 (d, J

= 8 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,64 (d, J = 5 Hz, 1H).

MS (iontové rozprašování) m/z 424 (M+H).

Referenční příklad 1ak

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-methoxypyridazin-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 11f. ^1H NMR (DMSO) δ 3,00 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,57 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 7,20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,20 (m, 4H), 8,68 (bt, 1H), 12,10 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 398 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1al

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(2-dimethylaminoethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 61a. ^1H NMR (DMSO) δ 2,49 (s, 6H), 2,98 (bt, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,37 (bt, 2H), 7,10 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,68 (bt, 1H), 12,12 (s, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 455 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1am

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(3-dimethylamino-propyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 61b. ^1H NMR (DMSO) δ 2,05 (m, 2H), 2,51 (s, 6H), 2,79 (bt, 2H), 2,98 (bt, 2H),

3,56 (m, 2H), 4,21 (bt, 2H), 7,10 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,94 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,00 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,14 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,68 (m, 1H), 12,12 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 469 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1an

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dimethylamino-ethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 83. ¹H NMR (DMSO) δ 2,20 (s, 6H), 2,95 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,44 (bm, 2H), 3,51 (bm, 2H), 7,07 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,17 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8,67 (t, $J = 7$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 454 (M+H).

Referenční příklad 1ao

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-methoxypyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 17b. ¹H NMR (DMSO) δ 2,96 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,54 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,0 (s, 3H), 7,17 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,18 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,75 (t, $J = 7$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 398 (M+H).

Referenční příklad 1ap

N-(2-[3-Kyanindol-5-yl]ethyl)-4-(1-[2-dimethylaminoethyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 17c ^1H NMR (1:1 $\text{CD}_3\text{OD}:\text{CDCl}_3$): δ 2,46 (6H, s), 2,86 (2H, m), 3,08 (2H, m), 3,70 (2H, m), 4,23 (2H, m), 6,70 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,54-7,61 (3H, m), 7,79-7,92 (4H, m), 7,92 (1H, s). MS (iontové rozprašování) m/z 454 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Referenční příklad 1aq

N-(2-[3-Kyanindol-5-yl]ethyl)-4-(1-karbamoylmethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 17d. MS (iontové rozprašování) m/z 440 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Referenční příklad 1ar

4-(3-Amino[1,2,4]triazin-6-yl)-N-[2-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl]ethyl]benzamid

Za použití vhodného produktu z referenčního příkladu příkladu 86a. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,98 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,56 (2H, m), 7,15-7,55 (5H), 7,90-8,35 (6H), 8,75 (1H), t, $J = 5$ Hz), 9,28 (1H, s); MS, m/z (iontové rozprašování) 384 $(\text{M} + \text{H})^+$.

Referenční příklad 1as

4-(3-Amino[1,2,4]triazin-5-yl)-N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Za použití vhodného produktu z referenčního příkladu 86a.

Referenční příklad 1at

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]triazin-6-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 86b: MS, m/z (iontové rozprašování) 403 [(M+18)+H]⁺.

Referenční příklad 1au

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5yl)ethyl]-4-(5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 86c. MS, m/z (iontové rozprašování) 374 [(M+H)⁺].

Referenční příklad 1av

Ethyl-4-(1-karbamoylmethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoát

Za použití produktu z referenčního příkladu 67a jako kyselé složky a amoniaku jako aminu. ¹H NMR (1:2 CD₃OD:CDCl₃): δ 1,43 (3H, t, J = 7 Hz), 4,41 (2H, q, J = 7 Hz), 4,72 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 9 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8 Hz), 7,82 (m, d, J = 2 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 9,2 Hz), 8,09 (2H, d, J = 8 Hz). MS (iontové rozprašování) m/z 301 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1aw

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(morfolin-4-ylethyl-amino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92a. ¹NMR (DMSO): δ 2,46 (bm, 6H), 2,99 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,42-3,62 (m, 8H), 7,09

(bt, $J = 5$ Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,92 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,20 (m, 3H), 8,39 (m, 1H), 8,69 (t, $J = 5$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 496 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1ax

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-dimethylamino-propylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92b. ¹H NMR (CD₃OD): δ 1,90 (m, 2H), 2,59 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,05 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,50 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,30 (d, $J = 5$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 468 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1ay

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-([2-dimethylamino-ethyl]methylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 92c. ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,35 (s, 6H), 2,60 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,05 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,77 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3,85 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 6,25 (bt, $J = 7$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,17 (bd, $J = 8$ Hz, 1H), 7,36 (bd, $J = 8$ Hz, 1H), 7,61 (bs, 1H), 7,67 (bs, 1H), 7,75 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,35 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 9,3 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 468 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1az

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 11g. Surový reakční produkt se filtruje a promyje se vodou, suší se ve vakuu a použije se bez dalšího čištění. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,99 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,55 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,5 (m, 2H), 8,01 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,27 (m, 4H), 8,77 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 12,1 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 1aaa

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-oxohexahydropyrimidin-5-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 17f. MS (iontové rozprašování) m/z 388 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 1aab

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1,3-dimethyl-2-oxohexahydropyrimidin-5-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 17g. MS (iontové rozprašování) m/z 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 1aac

3-Methylester 4'-{[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid}
bifenyl-3,4'-dikarboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 11i. ^1H NMR (DMSO): δ 2,96 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,54 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H),

7,16 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,64 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,9-8,01 (m, 4H), 8,19 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,64 (bt, $J = 7$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 424 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 1aad

4'-{[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} 2-methylester
bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 11j. ¹H NMR (DMSO):
 δ 2,97 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,55 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 7,20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,66 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 8,65 (bt, $J = 7$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 424 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 1aae

[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 3'-(2-dimethylamino-ethoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 101a. MS (iontové rozprašování) m/z 453 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 1aaf

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxypyridin-2-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 101b. MS (iontové rozprašování) m/z 383 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 1aag

[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 2'-(2-dimethylamino-ethoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 101c. MS (iontové rozprašování) m/z 453 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1aah

[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 2'-(3-dimethylamino-propoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 101d. MS (iontové rozprašování) m/z 467 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1aai

[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 3'-(3-dimethylamino-propoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 101 e. MS (iontové rozprašování) m/z 467 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1aaj

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxopyridin-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 101f. ¹H NMR (DMSO) δ 2,98 (bt, 2H), 3,56 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,51 (m, 3H), 7,72 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,86 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,94 (d, 2H, J = 8 Hz), 8,25 (d, 1H, J = 7 Hz), 8,65 (s, 1H), 8,72 (bt, 1H), 12,22 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 383 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1aak

4-[2-(Acetylaminomethyl)pyridin-4-yl]-N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 17j. ^1H NMR (DMSO) δ 1,92 (s, 3H), 3,08 (bt, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,42 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,49 (m, 3H), 7,63 (s, 2H), 7,86 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,96 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,20 (d, 1H), 8,48 (bt, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,70 (bt, 1H), 12,17 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 438 ($M+H$) $^+$.

Referenční příklad 1aal

terc. Butylester 4-[[4-[4-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl-karbamoyl]fenyl]pyridin-2-ylmethyl]karbamoyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 17k. ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,45 (s, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 3,06 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,67 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4,12 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 7,22 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 4,46 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,58 (m, 3H), 7,78 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7,90 (m, 3H), 7,97 (s, 2H), 8,54 (d, 1H, $J = 5$ Hz). MS (iontové rozprašování) m/z 607 ($M+H$) $^+$.

Referenční příklad 1aam

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(3-dimethylamino-propyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 17l. MS (esi loop) m/z 468 ($M+H$) $^+$.

Referenční příklad 1aan

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[6-(3-dimethylamino-propoxy)pyridin-3-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 17m. MS (iontové rozprašování) m/z 468 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1aap

terc. Butyl (5-{4-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]-fenyl}-2-oxo-2H-pyridin-1-yl)acetát

Za použití produktu z referenčního příkladu 7b. MS (iontové rozprašování) m/z 497 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1aaq

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{1-[(2-dimethylamino-ethylkarbamoyl)methyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl}benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 17n. MS (iontové rozprašování) m/z 511 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1aar

Ethyl 4-{1-[(2-dimethylaminoethylkarbamoyl)methyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl}benzoát

Za použití produktu z referenčního příkladu 103b. MS (iontové rozprašování) m/z 372 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1aas

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(4-dimethylaminopiperidin-1-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 113a. MS (iontové rozprašování) m/z 416 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1aat

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[4-(2-dimethylamino-ethylterc.butyloxykarbonylamino)piperidin-1-yl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 120. MS (iontové rozprašování) m/z 559 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1aav

4-(4-terc.Butoxykarbonylamino-piperidin-1-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 115. MS (iontové rozprašování) m/z 488 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1aaw

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(4-methoxypiperidin-1-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 121. MS (Cl) m/z 403 (M+H)⁺.

Referenční příklad 1aay

4-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 110. MS (iontové rozprašování) m/z 415 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 1aaz

Amid 4-{4-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}-piperidin-1-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 107c. MS (iontové rozprašování) m/z 416 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 1aaaa

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxo-1-methylpiperidin-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 112. MS (iontové rozprašování) m/z 403 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 1aaab

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 111. MS (iontové rozprašování) m/z 387 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 1aaac

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 17p. MS (iontové rozprašování) m/z 451 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 1aaad

4-(2-Acetylamino-1,1-dimethylethyl)-N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 105 a kyseliny octové jako substrátů. MS (iontové rozprašování) m/z 403 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 1aaaf

(2-{4-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}-2-methylpropyl)amid N-BOC-piperidin-4-karboxylové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 105 a N-BOC piperidin-4-karboxylové kyseliny jako substrátů. MS (iontové rozprašování) m/z 572 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 1aaai

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-dimethylamino-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 108. MS (iontové rozprašování) m/z 415 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 1aaaj

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxypyridin-4-yloxy)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 118. MS (iontové rozprašování) m/z 399 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 1aaak

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 17o. MS (iontové rozprašování) m/z 403 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 1aaal

4-(2-[tert.Butoxykarbonylamino]-1,1-dimethylethyl)-N-(2-[1-terc.butoxykarbonyl-3-terc.butoxykarbonylkarbamimidoylindol-5-yl]ethyl)benzamid

Za použití produktů z referenčního příkladu 25c a 7a. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,31 (6H, s), 1,37 (9H, s), 1,56 (9H, s), 1,66 (9H, s), 3,08 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 3,31 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 3,81 (2H, m), 4,27 (1H, br, m), 6,18 (1H, br, m), 7,25 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,64 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,88 (1H, s), 8,17 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,24 (1H, s). MS (iontové rozprašování) m/z 678 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 1aaam

N-(2-[1-terc.Butoxykarbonyl-3-terc.butoxykarbonylkarbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(6-[2-dimethylaminoethoxy]pyridin-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 7a jako aminové složky a produktu z referenčního příkladu 17e jako kyselé složky. MS (iontové rozprašování) m/z 671 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 1aaan

N-(2-[1-terc.Butoxykarbonyl-3-terc.butoxykarbonylkarbamimidoyl-indol-5-yl]ethyl)-4-pyrid-4-ylbenzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 11a a 7a. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,55 (9H, s), 1,66 (9H, s), 3,10 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 3,83 (2H, m), 6,32 (1H, br, m), 7,25 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,50 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,80 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,92 (1H, s), 8,17 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,23 (1H, s), 8,68 (2H, br, m). MS (iontové rozprašování) m/z 584 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 1 aaao-1aaav

Roztok N-(2-[1-terc.butoxykarbonyl-3-terc.butoxykarbonylkarbamimidoylindol-5-yl]ethyl)aminu (1 ml, 0,01M v DMF) (referenční příklad 7a) se přidá k 30 mg acylované pryskyřice (0,5 mmol/g, referenční příklad 54) a směs se třepe 48 hodin a potom se filtruje. Pryskyřice se promyje další částí DMF (1 ml) a potom se spojí filtráty a koncentrují se ve vakuu. Zbytek se použije bez dalšího čištění.

Za použití tohoto postupu se připraví následující sloučeniny:

Referenční příklad 1aaao

N-(2-[1-terc.Butoxykarbonyl-3-terc.butoxykarbonylkarbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(4-karbamoylfenyl)benzamid.

Referenční příklad 1aaap

N-(2-[1-terc.Butoxykarbonyl-3-terc.butoxykarbonylkarbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(4-methoxyfenyl)benzamid.

Referenční příklad 1aaaq

N-(2-[1-terc.Butoxykarbonyl-3-terc.butoxykarbonylkarbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-(5-methoxyindol-2-yl)karboxamid.

Referenční příklad 1aaar

N-(2-[1-terc.Butoxykarbonyl-3-terc.butoxykarbonylkarbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-(6-chlorbenzothiofen-2-yl)karboxamid.

Referenční příklad 1aaas

4-(4-Benzyloxyfenyl)-N-(2-[1-terc.butoxykarbonyl-3-terc.butoxykarbonylkarbamimidoylindol-5yl]ethyl)benzamid.

Referenční příklad 1aaat

N-(2-[1-tert.Butoxykarbonyl-3-terc.butoxykarbonylkarbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-chlorbenzamid.

Referenční příklad 1aaau

N-(2-[1-tert.Butoxykarbonyl-3-terc.butoxykarbonylkarbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(methylsulphonyl)benzamid.

Referenční příklad 1aaav

N-(2-[1-terc.Butoxykarbonyl-3-terc.butoxykarbonylkarbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(aminosulfonyl)benzamid.

Referenční příklad 2

3-Kyan-5-(2-aminoethyl)indol

Roztok 1,01 g (4,78 mmol) 3-kyan-5-(2-azidoethyl)indolu (referenční příklad 3) a 1,38 g (5,26 mmol) trifenylofosfinu v 20 ml THF se míchá přes noc a získá se bílá sraženina. Přidá se dalších 20 ml THF a 1 ml destilované vody. Po míchání přes noc se výsledný roztok koncentruje, a zbytek se chromatografuje (10:1 CH_2Cl_2 : 7N NH_3 v MeOH) a získá se 0,870 g produktu jako bílá pevná látka v 98% výtěžku. ^1H NMR (CD_3OD): δ 2,87-2,97 (4H, m), 7,71 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,50 (1H, s), 7,90 (1H, s). MS (EI) m/z 185 M^+ , 169 ($\text{M}-\text{NH}_3$) $^+$, 155 ($\text{M}-\text{CH}_2\text{NH}_2$) $^+$.

Referenční příklad 3

3-Kyan-5-(azidoethyl)indl

Směs 1,92 g (9,38 mmol) 3-kyan-5-(2-chlorethyl)indolu (referenční příklad 4) a 1,53 g (23,5 mmol) azidu sodného v 10 ml DMF se zahřívá 3 hodiny při teplotě 80 °C a následuje azeotropní destilace s toluenem. Výsledný zbytek se chromatografuje (2:1 hexan: ethylacetát) a získá se 1,89 g produktu jako hnědá pevná látka v 95% výtěžku. ^1H NMR (CDCl_3): δ 3,03 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,57 (2H, t, $J = 7$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,62 (1H, s), 7,73 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8,81 (1H, široký). MS (iontové rozprašování) m/z 212 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 169 ($\text{M}-\text{N}_3$) $^+$.

Referenční příklad 4

3-Kyan-5-(2-chlorethyl)indol

Směs 3,29 g (15,8 mmol) 5-(2-chlorethyl)indol-3-karboxaldehydu (referenční příklad 5), 1,15 g (16,6 mmol) hydroxylamin-hydrochloridu, 6,27 g (52,1 mmol) síranu hořečnatého a 0,601 g (3,16 mmol) monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové v 10 ml DMF se zahřívá 30 minut při teplotě 150 °C. Reakční směs se podrobí azeotropní destilaci s toluenem a výsledný zbytek se chromatografuje (2:1, poté 1:1 hexan:ethylacetát) a získá se 3,08 g produktu jako bílá pevná látka v 95% výtěžku. ^1H NMR (CDCl_3): δ 3,20 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,77 (2H, t, $J = 7$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,73 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8,66 (1H, široký). MS (EI) m/z 204, 206 ($[\text{M}^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}]^+$), 155 ($\text{M}-\text{CH}_2\text{Cl}$) $^+$.

Referenční příklad 5

5-(2-Chlorethyl)indol-3-karboxaldehyd

Roztok 1,46 g (15,7 mmol) oxychloridu fosforečného v 5 ml DMF se míchá 20 minut. Přidá se roztok 2,11 g (13,1 mmol) 5-(2-hydroxyethyl)indolu (referenční příklad 6) v 5 ml DMF a reakční směs se zahřívá při teplotě 80 °C 10 minut. Reakce se zastaví pevným hydrogenuhličitanem sodným a zředí 250 ml 1:1 CH_2Cl_2 : MeOH. Anorganické pevné látky se odfiltrují a filtrát se koncentruje. Zbývající zbytek se zahřívá 1 hodinu při zpětném toku v 75 ml roztoku 1N HCl a poté se extrahuje CH_2Cl_2 . Organické extrakty se spojí a koncentrují a zbytek se chromatografuje (20:1 CH_2Cl_2 :MeOH) a získá se 2,45 g produktu jako hnědá pevná látka v 70% výtěžku. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,19 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,76 (2H, t, $J = 7$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8,19 (1H, s), 8,98 (1H, široký), 10,05 (1H, s). MS (EI) m/z 207, 209 ($[\text{M}^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}]^+$), 158 ($\text{M}-\text{CH}_2\text{Cl}$) $^+$.

Referenční příklad 6

5-(2-Hydroxyethyl)indol

K ochlazené směsi (0 °C) 1,56 g (38,9 mmol) hydridu sodného (60% disperze) v 10 ml THF se pomalu přidá roztok 5,05 g (25,9 mmol) 5-bromindolu (Acros) v 20 ml THF. Poté, co se H₂ přestane vyvíjet (asi 10 minut) se směs ochladí na teplotu -78 °C, a po kapkách se přidá 25,9 ml (64,8 mmol) 2,5 M hexanového roztoku n-butyllithia. Po pěti minutách se přidá 16,8 ml (38,9 mmol) 2,3 M zásobního THF roztoku ethylenoxidu a odstaví se chladicí lázeň. Po 90 minutách se reakce zastaví 5 ml destilované vody. Organická vrstva se poté odlije z anorganických solí a koncentruje. Zbývající zbytek se chromatografuje (1:1 hexan: ethylacetát) a získá se 2,24 g produktu jako žlutý olej v 54% výtěžku. ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,96 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,88 (2H, m), 6,51 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J₁ = 8,5 Hz, J₂ = 1,5 Hz), 7,19 (1H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (1H, s), 8,19 (1H, široký). MS (EI) m/z 161 M⁺, 130 (M-CH₂OH)⁺.

Referenční příklad 7a

1-terc.Butoxykarbonyl-3-(terc.butoxykarbonylkarbamimidoyl)-5-(2-aminoethyl)indol

Roztok 1-terc.butoxykarbonyl-3-(terc.butoxykarbonylkarbamimidoyl)-5-(2-[allyloxykarbonylamino]ethyl)indolu (referenční příklad 8) (0,199 g, 0,409 mmol), 50 mg tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0), a 0,078 ml (0,90 mmol) morfolinu v 20 ml CH₂Cl₂ se míchá jednu hodinu. TLC vykazuje přítomnost určitého množství výchozího materiálu, přidá se proto dalších 50 mg palladiového katalyzátoru. Po 45 minutách se reakční směs koncentruje a zbytek se chromatografuje (10: 1

CH₂Cl₂: 7N NH₃ v MeOH) a získá se produkt, jako žlutá pevná látka. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,57 (9H, s), 1,64 (9H, s), 2,88 (4H, m), 7,23 (1H, dd, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 1,2 Hz), 7,77 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,25 (1H, s). MS (EI) m/z 402 M⁺.

Referenční příklad 7b

4-(1-[terc.Butoxykarbonylmethyl]-2-oxo-2H-pyridin-5-yl)benzoová kyselina

Připraví se za použití v podstatě stejného způsobu jak v referenčním příkladu 7a, s výjimkou, že se použije allyl 4-(1-[terc.butoxykarbonylmethyl]-2-oxo-2H-pyridin-5-yl)benzoát (referenční příklad 85d) jako substrát. MS (iontové rozprašování) m/z 330 (M+H)⁺.

Referenční příklad 8

1-terc.Butoxykarbonyl-3-(terc.butoxykarbonylkarbamimidoyl)-5-(2-[allyloxykarbonylamino]ethyl)indol

Roztok 0,346 g (0,999 mmol) 3-karbamidoyl-5-(2-[allyloxykarbonylamino]ethyl)indolu (referenční příklad 9), 0,655 g (3,00 mmol) di-terc.butylidikarbonátu a 0,49 ml (3,5 mmol) triethylaminu ve 40 ml 1:1 CH₂Cl₂:THF se míchá při teplotě 40 °C sedm hodin a potom při teplotě místnosti přes noc, potom při teplotě 40 °C další 4 hodiny a potom následuje koncentrace. Vzniklý zbytek se chromatografuje (2:1 hexan:ethylacetátu) a získá se produkt jako bílá pevná látka v 36% výtěžku. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,56 (9H, s), 1,66 (9H, s), 2,95 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,56 (2H, m), 4,51 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,21 (2H, m), 5,85 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,76 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,40 (1H, s). MS (iontové rozprašování) m/z 487 (M+H)⁺.

Referenční příklad 9

3-Karbamimidoyl-5-(2-[allyloxykarbonylamino]ethyl)indol

Proud sirovodíku se probublává roztokem 0,392 g (1,11 mmol) 1-allyloxykarbonyl-3-kyan-5-(2-[allyloxykarbonylamino]-ethyl)indolu (referenční příklad 10) v 10 ml 9:1 pyridinu:triethylaminu po dobu 15 minut. Reakční směs se přikryje a míchá se 36 hodin a potom se odstraní rozpouštědlo destilací. Zbytek se rozpustí v 10 ml acetonu a přidá se 1,82 ml jodmethanu. Na reakční nádobu se nasadí chladič a zahřívá se na 60 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs se koncentruje a přidá se 10 ml MeOH a 0,940 g (12,2 mmol). Tato směs se míchá při 60 °C po dobu 4 hodin a potom při teplotě místnosti přes noc a následuje koncentrace a chromatografie (5:1 CH₂Cl₂:MeOH) a získá se produkt jako acetátová sůl v 90% výtěžku. ¹N NMR (CD₃OD): δ 1,98 (3H, s), 2,94 (2H, t, J = 7, 2 Hz), 3,41 (2H, t, J = 7, 2 Hz), 4,49 (2H, d, J = 4, 9 Hz), 5,19 (2H, m), 5,87 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 8, 3 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8, 3 Hz), 7,73 (1H, s), 8,14 (1H, s). MS (iontové rozprašování) m/z 287 (M+H)⁺.

Tato sloučenina se také může připravit přímo z 3-kyan-5-(2-[allyloxykarbonylamino]ethyl)indolu (referenční příklad 23) za použití v podstatě stejného postupu jak je popsáno shora.

Referenční příklad 10

1-Allyloxykarbonyl-3-kyan-5-(2-[allyloxykarbonylamino]-ethyl)indol

Roztok 1,89 g (8,95 mmol) 3-kyan-5-(2-azidoethyl)indolu (referenční příklad 3) a 2,58 g (9,85 mmol) trifenyfosfinu ve

40 ml THF se míchá přes noc a získá se bílá sraženina. K této sraženině se přidá 0,32 ml H₂O a míchání pokračuje přes noc. Potom se přidá 4,75 g (44,8 mmol) hydrogenuhličitanu sodného a 15 ml H₂O a 2,1 ml (20 mmol) allylchlorformiátu. Směs se míchá přes noc, přidají se další 2 ml allylchlorformiátu a opět se míchá přes noc. Reakční směs se zředí ethylacetátem a promyje se destilovanou vodou. Organická vrstva se koncentruje a vzniklý zbytek se chromatografuje (3:1 a potom 1:1 hexan:ethylacetátu) a získá se produkt, jako bílá pevná látka v 61,7% výtěžku. ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,96 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,50 (2H, m), 4,56 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,97 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,25 (2H, m), 5,46 (2H, m), 5,91 (1H, m), 6,06 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,54 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,15 (1H, s). MS (EI) m/z 353 M⁺, 268 (M-CO₂Allyl)⁺.

Referenční příklad 11a

4-[Pyridin-4-yl]benzoová kyselina

K suspenzi 4-[pyridin-4-yl]benzaldehydu (přibližně 2,8 g, 15 mmol) (referenční příklad 12a) v terc.butanolu (100 ml) se přidá 2-methylbut-2-en (15 ml) a potom roztok obsahující NaClO₂ (14,7 g, technické čistoty) a NaH₂PO₄·H₂O (14,7 g, 105 mmol) v H₂O (100 ml). Tato směs se míchá 20 minut a vysrážená pevná látka se odfiltruje. Tato pevná látka se promyje vodou a potom se nechá stát. Organická fáze matečného louhu se oddělí, promyje se solankou, suší se nad MgSO₄ a koncentruje se na pevnou látku. Tento materiál se spojí s pevnou látkou získanou filtrací a suší se ve vakuu a získají se 2,34 g sloučeniny uvedené v názvu. ¹H NMR (DMSO) δ 7,77 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,70 (d, J = 6 Hz, 2H). MS (EI) m/z 199 (M)⁺.

Referenční příklad 11b

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 11a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 12b se připraví 4-[pyridin-3-yl]benzoová kyselina. ^1H NMR (DMSO) d 7,52 (dd, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,15 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,62 (dd, $J = 5, 2$ Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 13,05 (bs, 1H). MS (EI) m/z 199 (M) $^+$.

Referenční příklad 11c

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 11a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 12c se připraví 4-[pyrimidin-5-yl]benzoová kyselina. ^1H NMR (DMSO) d 7,95 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 9,23 (s, 2H), 9,25 (s, 1H), MS (EI) m/z 200 (M) $^+$.

Referenční příklad 11d

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 11a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 12d se připraví 4-[pyridazin-3-yl]benzoová kyselina. ^1H NMR (DMSO) d 7,85 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,1 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,29 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,31 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 9,26 (d, $J = 4$ Hz, 1H). MS (EI) m/z 200 (M) $^+$.

Referenční příklad 11e

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 11a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 12e se připraví 4-[pyridazin-4-yl]benzoová kyselina. ^1H NMR (DMSO) d 8,10 (m, 5H), 9,33 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 9,67 (bs, 1H). MS (EI) m/z 200 (M) $^+$.

Referenční příklad 11f

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 11a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 12f se připraví 4-(6-methoxypyridazin-3-yl)benzoová kyselina. ^1H NMR (DMSO) δ 4,10 (s, 3H), 7,36 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,26 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 13,00 (bs, 1H). MS (EI) m/z 230 (M^+).

Referenční příklad 11g

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 11a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 12g se připraví 4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzoová kyselina ^1H NMR (DMSO) δ 8,09 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,21 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,88 (d, $J = 5$ Hz, 1H). MS (EI) m/z 234/236 (M^+ , Cl).

Referenční příklad 11h

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 11a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 97a se připraví 4-[2-oxopyrimidin-4-yl]benzoová kyselina. ^1H NMR (DMSO) δ 7,77 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,97 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,70 (bs, 2H). MS (EI) m/z 216 (M^+).

Referenční příklad 11i

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 11a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 97b se připraví methylester bifenyloxy-3,4'-dikarboxylové kyseliny. ^1H NMR (DMSO) δ 3,90 (s, 3H), 7,69 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,0-8,11 (m, 4H), 8,25 (s, 1H). MS (EI) m/z 256 (M^+).

Referenční příklad 11j

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 11a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 97c, se připraví methylester bifenylyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,68 (s, 3H), 7,47-7,51 (m, 5H), 8,19 (d, $J = 8$ Hz, 1H). MS (EI) m/z 256 (M) $^+$.

Referenční příklad 12a

4-[Pyridin-4-yl]benzaldehyd

K ochlazenému (-78 °C) roztoku oxalylchloridu v CH_2Cl_2 (15 ml, 1M) se přidá po kapkách DMSO (3 ml). Vzniklý roztok se míchá 5 minut a potom se přidá po kapkách roztok 4-[pyridin-4-yl]benzylalkoholu (2,80 g, 15 mmol) (referenční příklad 13a) v CH_2Cl_2 / DMSO (27 ml, 3:1 CH_2Cl_2 / DMSO). Vzniklá směs se míchá 5 minut a přidá se Et_3N (15 ml, 108 mmol) v jedné dávce. Chladicí lázeň se odstraní a míchání pokračuje 15 minut. Reakční směs se potom zředí ethylacetátem, promyje se vodou a potom solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Surový oranžový produkt se užije bez dalšího čištění.

Referenční příklad 12b

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 12a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 13b se připraví 4-[pyridin-3-yl]benzaldehyd.

Referenční příklad 12c

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 12a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 13c se připraví 4-[pyrimidin-5-yl]benzaldehyd.

Referenční příklad 12d

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 12a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 14a se připraví 4-[pyridazin-3-yl]benzaldehyd.

Referenční příklad 12e

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 12a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 14b se připraví 4-[pyridazin-4-yl]benzaldehyd.

Referenční příklad 12f

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 12a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 13d se připraví 4-(6-methoxypyridazin-3-yl)benzaldehyd. ^1H NMR (CDCl_3) δ 4,22 (s, 3H), 7,10 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 10,10 (s, 1H). MS (EI) m/z 214 (M^+).

Referenční příklad 12g

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 12a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 14c se připraví 4-[2-(2-chlor)pyrimidin-4-yl]benzaldehyd. ^1H NMR (DMSO) δ 8,10 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,29 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,94 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 10,13 (s, 1H). MS (EI) m/z 218/220 (M^+ , Cl).

Referenční příklad 13a

4-[Pyridin-4-yl]benzylalkohol

Ke studenému ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) roztoku 4-brombenzyl(terc.butyl-dimethylsilyl)etheru (5,46 g, 18 mmol) (referenční příklad 16) v THF (40 ml) se přidá po kapkách n-BuLi (8,8 ml, 2,5M v hexanech). Po úplném přidání se vzniklý roztok míchá 10 minut a přidá se ZnCl_2 (40 ml, 0,5M v THF). Studená lázeň se odstraní a míchání pokračuje 10 minut. K tomuto roztoku se přidá 4-brompyridin* (přibližně 2,2 ml, 22 mmol) v hexanech (25 ml) a potom $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (900 mg, 0,77 mmol). Vzniklá směs se zahřívá na $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a míchá se při této teplotě po dobu 1 hodiny. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, zředí se etherem, promyje se postupně 5% vodným roztokem hydroxidu amonného a solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje. Zbytek se přenesse do THF (30 ml) a působí se na něj n-Bu₄NF (25 ml, 1M v THF). Vzniklý roztok se míchá 25 minut a zředí se ethylacetátem, promyje se vodou a solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Zbytek se trituruje s etherem, filtruje se a pevná látka se suší ve vakuu a získá se 2,8 g sloučeniny uvedené v názvu jako nahnědlá pevná látka.

* 4-Brompyridin se získá ze své HCl soli rozpuštěním soli ve studeném 1M NaOH (5% přebytek) a potom extrakcí se studeným hexanem. Hexanový extrakt se suší nad MgSO_4 a použije se bez dalšího zpracování.

Referenční příklad 13b

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 13a, s výjimkou, že se použije 3-brompyridin se získá 4-[pyridin-3-yl]benzylalkohol. ^1H NMR (DMSO) δ 4,55 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 5,25 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 1H), 7,44 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7,48

(dd, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,07 (dt, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,88 (d, $J = 2$ Hz, 1H). MS (EI) m/z 185 (M)⁺.

Referenční příklad 13c

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 13a, s výjimkou, že se použije 5-brompyrimidin se připraví 4-[pyrimidin-5-yl]benzylalkohol. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,61 (bs, 1H), 4,80 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,55 (m, 4H), 8,88 (s, 2H), 9,20 (s, 1H). MS (EI) m/z 186 (M)⁺.

Referenční příklad 13d

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 13a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 41b se připraví 4-(6-methoxypyridazin-3-yl)benzylalkohol. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,85 (bt, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,78 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 216 (M)⁺.

Referenční příklad 14a

4-[Pyridazin-3-yl]benzylalkoholcohol

K roztoku 4-[pyridazin-3-yl]benzyl(terc.butyldimethylsilyl)-etheru (2,71 g, 9 mmol) (referenční příklad 15, méně polární produkt) se přidá roztok tetra-n-butylammoniumfluoridu v THF (12 ml, 1M). Vzniklý roztok se míchá 15 minut a zředí se ethylacetátem. Roztok se promyje vodou a potom solankou. Vodné promývací vody se extrahují 10% methanolem v CH₂Cl₂. Spojené organické extrakty se suší nad MgSO₄ a koncentrují se. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování s ethylacetátem a

získá se 1,50 g sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka. ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,28 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,85 (dd, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 9,13 (dd, $J = 5,1$ Hz, 1H) MS (EI) m/z 186 (M) $^+$.

Referenční příklad 14b

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 14a, s výjimkou, že se použije polárnější produkt z referenčního příkladu 15 se připraví 4-[pyridazin-4-yl]benzylalkohol. ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,20 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,63 (m, 3H), 9,18 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 9,42 (bs, 1H). MS (EI) m/z 186 (M) $^+$.

Referenční příklad 14c

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 14a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 84 se připraví 4-[2-(2-chlor)pyrimidin-4-yl]benzylalkohol. ^1H NMR (DMSO) δ 4,57 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 5,34 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,14 (m, 3H), 8,79 (d, $J = 5$ Hz, 1H). MS (EI) m/z 220/222 (M^+ , Cl).

Referenční příklad 15

4-[Pyridazin-3-yl]benzyl(terc.butyldimethylsilyl)ether a 4-[pyridazin-4-yl]benzyl(terc.butyldimethylsilyl)ether

K ochlazenému roztoku (-78 °C) 4-brombenzyl(terc.butyl-dimethylsilyl)etheru (9,03 g, 30 mmol) (referenční příklad 16 v THF (60 ml) se přidá po kapkách $n\text{-BuLi}$ (12,6 ml, 2,5M v hexanech). Vzniklý roztok se míchá 5 minut a potom se přidá v jedné dávce pyridazin (2,25 ml, 31 mmol). Tento roztok se míchá 20 minut a potom se přidá vodný HCl (30 ml, 1M). Reakční

směs se zředí etherem, promyje se solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Zbytek se přenesse do acetonu (45 ml) a tento roztok se přidá k roztoku KMnO_4 v acetonu (9,3 g, 60 mmol v přibližně 200 ml). Po skončení přidávání se hnědě zbarvená směs míchá 5 minut a filtruje se přes celit. Matečný louh se koncentruje a zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 50% ethylectátem v hexanech) a získá se 2,71 g 4-[pyridazin-3-yl]benzyl(terc.butyldimethylsilyl)etheru. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,12 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 4,83 (s, 2H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 2H), 9,14 (dd, J = 5,1 Hz, 1H). MS (EI) m/z 301 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ a 2,0 g 4-[pyridazin-4-yl]benzyl(terc.butyldimethylsilyl)etheru: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,11 (s, 6H), 0,96 (s, 9H), 4,80 (s, 2H), 7,47 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,63 (m, 3H), 9,20 (d, J = 4 Hz, 1H), 9,45 (bs, 1H). MS (EI) m/z 301 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 16

4-Brombenzyl(terc.butyldimethylsilyl)ether

K ochlazenému (0 °C) roztoku 4-brombenzylalkoholu (3,74 g, 20 mmol) v etheru (80 ml) se přidá 2,6-lutidin (2,6 ml, 22 mmol) a poté terc.butyldimethylsilyltrifluormethansulfonát (5,05 ml, 22 mmol). Vzniklá směs se míchá 40 minut a potom se zředí etherem, promyje se postupně vodou a solankou a suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 5% etherem v hexanech) a získá se 6,0 g sloučeniny uvedené v názvu jako olej. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,09 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 4,68 (s, 2H), 7,18 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (EI) m/z 300 (M) $^+$.

Referenční příklad 17a

4-[Pyridin-N-oxid-4-yl]benzoová kyselina

Míchá se 0,940 g methyl 4-[pyridin-N-oxid-4-yl]benzoátu (referenční příklad 18) (4,10 mmol) s 6 ml 1N NaOH a 20 ml 1:1 THF:CH₃OH. Po 18 hodinách se přidají další 3 ml roztoku NaOH. Po 24 hodinách se okyselí 1N HCl. Vzniklé bílé krystaly se seberou filtrací. Promyjí se vodou a suší se na vzduchu. Použijí se bez dalšího čištění. MS(EI) m/z 215 (M⁺), 171 (M-CO₂)⁺.

Referenční příklad 17b

Za použití v podstatě stejného postupu jako při přípravě referenčního příkladu 17a, s výjimkou, že se použije methyl 4-(2-methoxypyrimidin-4-yl)benzoát (referenční příklad 19b) se připraví 4-(2-methoxypyrimidin-4-yl)benzoová kyselina ¹H NMR (DMSO) δ 3,99 (s, 3H), 7,78 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,27 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,70 (d, J = 5 Hz, 1H). MS (EI) m/z 230 (M⁺).

Referenční příklad 17c

Za použití v podstatě stejného postupu jako při přípravě referenčního příkladu 17a, s výjimkou, že se použije ethyl 4-(1-[2-dimethylaminoethyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoát (referenční příklad 85a) se připraví 4-(1-[2-dimethylaminoethyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoová kyselina. Čištění HPLC, izoluje se jako TFA sůl. ¹H NMR (D₂O): δ 2,86 (6H, s), 3,47 (2H, m), 4,34 (2H, m), 6,62 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,82-7,91 (4H, m). MS (iontové rozprašování) m/z 287 (M+H)⁺.

Referenční příklad 17d

Za použití v podstatě stejného postupu jako při přípravě referenčního příkladu 17a, s výjimkou, že se použije ethyl 4-(1-karbamoylmethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoát (referenční příklad 1av) se připraví 4-(1-karbamoylmethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoová kyselina. MS (iontové rozprašování) m/z 273 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 17e

Za použití v podstatě stejného postupu jako při přípravě referenčního příkladu 17a, s výjimkou, že se použije ethyl 4-(6-[2-dimethylaminoethoxy]pyridin-3-yl)benzoát (referenční příklad 85a) se připraví 4-(6-[2-dimethylaminoethoxy]pyridin-3-yl)benzoová kyselina. Čištění se provede HPLC, izoluje se jako sůl TFA. ¹H NMR (D₂O): δ 2,84 (6H, s), 3,48 (2H, m), 4,44 (2H, m), 6,81 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,50 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,85 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,88 (1H, m), 8,18 (1H, s). MS (iontové rozprašování) m/z 287 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 17f

Za použití v podstatě stejného postupu jako při přípravě referenčního příkladu 17a, s výjimkou, že se použije methylester 4-(2-oxohexahydropyrimidin-5-yl)benzoové kyseliny jako substrát (referenční příklad 95) se připraví 4-(2-oxohexahydropyrimidin-5-yl)benzoová kyselina. ¹H NMR (DMSO) δ 3,15 (m, 1H), 3,4 (m, 4H), 6,33 (bs, 2H), 7,45 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 8$ Hz, 2H).

Referenční příklad 17g

Za použití v podstatě stejného postupu jako při přípravě referenčního příkladu 17a, s výjimkou, že se použije methylester 4-(1,3-dimethyl-2-oxohexahydropyrimidin-5-

yl)benzoové kyseliny jako substrát (referenční příklad 98) se připraví 4-(1,3-dimethyl-2-oxohexahydropyrimidin-5-yl)benzoová kyselina. MS (iontové rozprašování) m/z 249 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 17h

Za použití v podstatě stejného postupu jako při přípravě referenčního příkladu 17a, s výjimkou, že se použije 4'-{[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid}-3-methylester bifenyl-3,4'-dikarboxylové kyseliny jako substrát (referenční příklad 1aac) se připraví 4'-{[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} bifenyl-3,4'-dikarboxylové kyseliny. MS (Cl) m/z 410 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 17i

Za použití v podstatě stejného postupu jako při přípravě referenčního příkladu 17a, s výjimkou, že se použije 4'-{[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid}-2-methylester bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny jako substrát (referenční příklad 1aad) se připraví 4'-{[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny. MS (iontové rozprašování) m/z 410 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 17j

Za použití v podstatě stejného postupu jako při přípravě referenčního příkladu 17a, s výjimkou, že se použije methyl 4-[2-(acetylaminomethyl)pyridin-4-yl]benzoát jako substrát (referenční příklad 102b) se připraví 4-[2-(acetylamino-methyl)pyridin-4-yl]benzoová kyselina. MS (iontové rozprašování) m/z 271 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 17k

Za použití v podstatě stejného postupu jako při přípravě referenčního příkladu 17a, s výjimkou, že se použije terc.butylester 4-[[4-(4-methoxykarbonylfenyl)pyridin-2-ylmethyl]karbamoyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny jako substrát (referenční příklad 102a) se připraví terc.butylester 4-[[4-(4-karboxyfenyl)pyridin-2-ylmethyl]karbamoyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny. MS (iontové rozprašování) m/z 440 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 17l

Za použití v podstatě stejného postupu jako při přípravě referenčního příkladu 17a, s výjimkou, že se použije ethyl 4-[1-(3-dimethylaminopropyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl]benzoát (referenční příklad 85c) jako substrát se připraví 4-[1-(3-dimethylaminopropyl)-6-oxo-1,6 dihydropyridin-3-yl]benzoová kyselina. MS (iontové rozprašování) m/z 301 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 17m

Za použití v podstatě stejného postupu jako při přípravě referenčního příkladu 17a, s výjimkou, že se použije ethyl 4-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]benzoát (referenční příklad 85c) se připraví 4-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]benzoová kyselina. MS (iontové rozprašování) m/z 301 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 17n

Za použití v podstatě stejného postupu jako při přípravě referenčního příkladu 17a, s výjimkou, že se použije ethyl 4-{1-[(2-dimethylaminoethylkarbamoyl)methyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl}benzoát (referenční příklad 1aar) jako substrát se připraví 4-{1-[(2-dimethylaminoethylkarbamoyl)-

methylyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl}benzoová kyselina. MS (iontové rozprašování) m/z 344 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 17o

Za použití v podstatě stejného postupu jako při přípravě referenčního příkladu 17a, s výjimkou, že se použije methyl 4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)benzoát (referenční příklad 114d) jako substrát se připraví 4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)benzoová kyselina.

Referenční příklad 17p

Za použití v podstatě stejného postupu jako při přípravě referenčního příkladu 17a, s výjimkou, že se použije methyl 4-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yl)benzoát (referenční příklad 126) jako substrát a čištěním HPLC s reverzními fázemi se připraví 4-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yl)benzoová kyselina. ¹H NMR (DMSO): d 7,88 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 3,68 (d, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,70-2,85 (m, 3H), 1,84-1,93 (m, 2H), 1,68 (dq, 2H).

Referenční příklad 18

Methyl 4-[pyridine-N-oxide-4-yl]benzoát

K ochlazenému (0 °C) roztoku methyl 4-[pyridin-4-yl]benzoátu (2,1 g, 10 mmol) (referenční příklad 19a) v CH₂Cl₂ (41 ml) se přidá m-CPBA (3,4 g, 50 až 60% technická kvalita, 10 mmol). Vzniklý roztok se míchá 1 hodinu a potom se přidá další část m-CPBA (1,7 g, 5 mmol). Tento roztok se míchá 1 hodinu (teplota se udržuje mezi 5 až 10 °C) a potom se směs přímo nalije do silikagelové kolony. Eluováním s 10% MeOH / 40% EtOAc / 50% CH₂Cl₂ se získá 2,0 g sloučeniny uvedené v názvu jako nahnědlá pevná látka. ¹H NMR (CD₃OD) d 3,94 (s, 3H), 7,90

(m, 4H), 8,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,39 (d, $J = 7$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 230 (M)⁺.

Referenční příklad 19a

Methyl 4-[pyridin-4-yl]benzoát

K roztoku 4-[pyridin-4-yl]benzoové kyseliny (2,0 g, 10 mmol) (referenční příklad 11a) v methanolu (30 ml) se přidá koncentrovaná H_2SO_4 (4 ml). Vzniklý roztok se zahřeje na 60 °C a míchá se při této teplotě 2,5 hodiny. Reakční směs se potom ochladí na teplotu místnosti a vlije se do ledu. Potom se upraví pH vzniklého roztoku na 7 za použití 10M roztoku NaOH. Produkt se potom extrahuje do ethylacetátu. Tento roztok se promyje solankou, suší se nad $MgSO_4$ a koncentrací se získá 2,1 g sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3,94 (s, 3H), 7,50 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,13 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 8,68 (d, $J = 5$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 213 (M)⁺.

Referenční příklad 19b

Za použití v podstatě stejného postupu jako při přípravě referenčního příkladu 19a, s výjimkou, že se použije 4-(2-chloropyrimidin-4-yl)benzoová kyselina (referenční příklad 11g) se připraví methyl 4-(2-methoxypyrimidin-4-yl)benzoát. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3,93 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 7,39 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,59 (d, $J = 5$ Hz, 1H). MS (EI) m/z 244 (M)⁺.

Referenční příklad 19c

Methylester 4-(2-oxypyrimidin-5-yl)benzoové kyseliny

Za použití v podstatě stejného postupu jako při přípravě referenčního příkladu 19a, s výjimkou, že se použije 4-(2-oxopyrimidin-5-yl)benzoová kyselina (referenční příklad 1h) jako substrát. ^1H NMR (CD_3OD) 3,28 (m, 1H), 3,47 (d, $J = 7$ Hz, 4H), 3,90 (s, 3H), 7,44 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 8$ Hz, 2H).

Referenční příklad 20

terc. Butylester [3-(4-furan-2-yl-fenyl)-3-methylbutyl]-
karbamové kyseliny

K roztoku 2-[4-(3-azido-1,1-dimethylpropyl)fenyl]furanu (1,06 g, 4,2 mmol) (referenční příklad 21) v THF (14 ml) se přidá trifenylfosfin (1,21 g, 4,6 mmol) a roztok se míchá 5 hodin a potom se přidá H_2O (151 μl , 8,4 mmol) a směs se míchá 3 hodiny. K roztoku se přidá di-terc. butyldikarbonát (3,7 g, 16,8 mmol), směs se míchá 16 hodin a potom se koncentruje. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 15% ethylacetátem v hexanech) a získá se 1,17 g sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvý olej. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,34 (s, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,83 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 4,27 (bs, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,61 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 330 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 21

2-[4-(3-Azido-1,1-dimethylpropyl)fenyl]furan

K ochlazenému roztoku (0 $^{\circ}\text{C}$) 3-(4-furan-2-ylfenyl)-3-methylbutan-1-olu (1,2 g, 5,2 mmol) (referenční příklad 22) v CH_2Cl_2 (17 ml) se přidá triethylamin (0,86 ml, 6,2 mmol), p-toluensulfonylchlorid (1,18 g, 6,2 mmol) a 4-

dimethylaminopyridin (305 mg, 2,5 mmol). Vzniklý roztok se zahřívá na 20 °C za míchání po dobu 1,5 hodiny a potom se zředí ethylacetátem, promyje se vodou a solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Zbytek se rozpustí v DMF (17 ml), přidá se azid sodný (845 mg, 13 mmol) a směs se zahřívá na 60 °C a míchá 3 hodiny. Směs se ochladí na 20 °C, zředí se ethylacetátem, promyje se vodou a solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 10% ethylacetátem v hexanech) a získá se 1,06 g sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvý olej. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,36 (s, 6H), 1,95 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 8 Hz, 2H), 6,46 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 256 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Referenční příklad 22

3-(4-Furan-2-ylfenyl)-3-methylbutan-1-ol

K ochlazenému roztoku (0 °C) 2-[4-(1,1-dimethylallyl)fenyl]-furanu (424 mg, 2 mmol) (referenční příklad 51) v THF (4 ml) se přidá po kapkách komplex (1M) boran-THF (2,2 ml, 2,2 mmol) a vzniklá směs se míchá 1 hodinu. Ke směsi se přidá 10% NaOH (1,5 ml) a 30 % hmotn. H_2O_2 (1,5 ml) a směs se míchá 1 hodinu, přičemž se roztok zahřeje na 20 °C. Směs se zředí etherem, promyje se vodou a solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 25% ethylacetátem v hexanech) a získá se 341 mg sloučeniny uvedené v názvu. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,34 (s, 6H), 1,40 (m, 1H), 1,94 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 8 Hz, 2H), 6,45 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,44 (bs, 1H), 6,61 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (EI) m/z 230 (M^+).

Referenční příklad 23

3-Kyan-5-(2-[allyloxykarbonylamino]ethyl)indol

K suspenzi 5-(2-aminoethyl)-3-kyanindolu (referenční příklad 2) (925 mg, 5 mmol) v CH_2Cl_2 /THF (20 ml, 1/1) se přidá N,N-diizopropylethylamin (869 ml, 5 mmol) a potom allyl-1-benzotriazolylníkarbonát (1,096 g, 5 mmol). Vzniklá směs se míchá 25 minut a potom se koncentruje. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 7% MeOH v CH_2Cl_2) a získá se 1,27 g produktu jako bílá pevná látka. ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,92 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,50 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 4,79 (bs, 1H), 5,18 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 5,26 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 5,87 (m, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 9,08 (bs, 1H). MS (EI) m/z 269 (M^+).

Referenční příklad 24a

6-Morfolin-4-ylnikotinová kyselina

Směs 2,00 g (12,7 mmol) 6-chlornikotinové kyseliny a 1,11 ml (12,7 mmol) morfolinu se míchá 6 hodin při teplotě 120 °C. Po ochlazení se reakční směs mžikově chromatografuje (5:1, potom 3:1 methylenchlorid:cca 7N NH_3 v MeOH) a získá se 0,419 g produktu jako nahnědlá pevná látka, znečištěná oběma výchozími látkami. Použije se bez dalšího čištění. MS (iontové rozprašování) m/z 209 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Referenční příklad 24b

Ethylester 4-(5-(2-((3-kyanindol-5-yl)ethylkarbamoyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-karboxylové kyseliny

Připraví se za použití postupu, který je v podstatě shodný s postupem referenčního příkladu 24a, s výjimkou, že se použije N-(2-[3-kyanindol-5-yl]ethyl)-6-chloronikotinamid (referenční příklad 1e). ^1H NMR (5:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): δ 1,30 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,04 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,58-3,73 (10H, m), 4,17 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,68 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,58 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,98 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 2,4$ Hz). MS (iontové rozprašování) m/z 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 24c

6-(2-Hydroxyethylamino)nikotinová kyselina

Připraví se použitím postupu, který je v podstatě shodný s postupem referenčního příkladu 24a, s výjimkou, že se použije 2-aminoethanol. ^1H NMR (CD_3OD): δ 3,47 (2H, m), 3,72 (2H, m), 6,53 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,58 (1H, s). MS (iontové rozprašování) m/z 183 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 25a

2-(4-(Karboxy)fenyl)-2-methylpropionamid

K roztoku 2-(4-furan-2-yl)fenyl-2-methylpropionamidu (referenční příklad 26) (124 mg, 0,5 mmol) v CH_3CN / CCl_4 / H_2O (7 ml, 2 / 2 / 3) se přidá NaIO_4 (420 mg, 2 mmol) a poté $\text{RuCl}_3(\text{H}_2\text{O})$ (3 mg). Vzniklá směs se intenzivně míchá 1,5 hodiny a potom se zředí ethylacetátem, promyje se vodou a solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentrací se získá 100 mg sloučeniny uvedené v názvu jako oranžová pevná látka. ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,58 (s, 6H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 8$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 208 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Za použití v podstatě stejného postupu, s výjimkou, že se použije specifikovaný derivát furanu se připraví

Referenční příklad 25b

N-(2-Methoxyethyl)-2-(4-(karboxy)fenyl)-2-methylpropionamid

Použije se produkt z referenčního příkladu 27. ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,58 (s, 6H), 3,29 (s, 3H), 3,36 (m, 4H), 6,24 (bs, 1H), 7,45 (m, 2H), 8,05 (m, 2H). MS (EI) m/z 266 (M^+).

Referenční příklad 25c

4-(2-[N-terc.Butoxykarbonylamino]-1,1-dimethylethyl)benzoová kyselina

Použije se produkt z referenčního příkladu 29. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,30 (s, 6H), 1,38 (s, 9H), 3,26 (bs, 1H), 3,33 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,05 (d, $J = 8$ Hz, 2H).

Referenční příklad 25d

4-(3-terc.Butoxykarbonylamino-1,1-dimethylpropyl)benzoová kyselina

Použije se produkt z referenčního příkladu 20. ^1H NMR (DMSO) δ 1,25 (s, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,75 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 6,66 (bt, 1H), 7,47 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 12,79 (bs, 1H). MS (EI) m/z 308 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 26

2-(4-(Furan-2-yl)fenyl)-2-methylpropionamid

K roztoku 2-(4-(furan-2-yl)fenyl)-2-methylpropionové kyseliny (referenční příklad 28) (115 mg, 0,5 mmol) v CH_2Cl_2 se přidá DMF (10 ml) a poté oxalylchlorid (0,3 ml, 2M v CH_2Cl_2). Vzniklý roztok se míchá 2,5 hodiny a potom se koncentruje. Zbytek se přenese do methanolického amoniaku (7N) a míchá se 14,5 hodin a potom se koncentruje s získá se 124 mg sloučeniny uvedené v názvu jako nahnědlá pevná látka. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,58 (s, 6H), 5,2 (bs, 1H), 5,3 (bs, 1H), 6,45 (dd, $J = 3, 1$ Hz, 1H), 6,63 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,45 (bs, 1H), 7,65 (m, 2H). MS (EI), m/z 229 (M^+).

Referenční příklad 27

N-(2-Methoxyethyl)-2-(4-(furan-2-yl)fenyl)-2-methylpropionamid

K roztoku 2-(4-(furan-2-yl)fenyl)-2-methylpropionové kyseliny (referenční příklad 28) (344 mg, 1,5 mmol) v CH_2Cl_2 (4 ml) se přidá TBTU (528 mg, 1,65 mmol) a potom diizopropylethylamin (280 ml, 1,6 mmol). Vzniklá se směs se míchá 2 hodiny a potom se přidá další část DIEA společně s 2-methoxyethylaminem (225 ml, 2,6 mmol). Vzniklý roztok se míchá 90 minut a potom se koncentruje. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování s 10% CH_2Cl_2 / 50% ethylacetátem v hexanech) a získá se 380 mg produktu jako bílá pevná látka. ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,58 (s, 6H), 3,24 (s, 3H), 3,36 (m, 4H), 5,58 (bs, 1H), 6,47 (dd, $J = 3, 2$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,65 (m, 2H). MS (EI) m/z 287 (M^+).

Referenční příklad 28

2-(4-(Furan-2-yl)fenyl)-2-methylpropionová kyselina

K roztoku methylesteru 2-(4-(furan-2-yl)fenyl)-2-methylpropionové kyseliny (2,0 g, 8,2 mmol) (referenční

příklad 30a) v MeOH / THF (20 ml, 1 / 1) se přidá NaOH (2 ml, 6M). Vzniklý roztok se míchá 1 hodinu a potom se zahřívá na 65 °C a při této teplotě se míchá 2 hodiny. Reakční směs se potom ochladí a okyselí (na pH 1) s kyselinou chlorovodíkovou (2M). Vzniklá směs se zředí etherem, promyje se vodou a solankou, suší se nad MgSO₄ a koncentrací se získá 1,78 g sloučeniny uvedené v názvu jako pevná látka. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,61 (s, 6H), 6,45 (dd, J = 3, 2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,45 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,64 (m, 2H). MS (EI) m/z 230 (M⁺).

Referenční příklad 29

2-[4-(2-[N-terc.Butoxykarbonylamino]-1,1-dimethylethyl)-fenyl]furan

K ochlazenému (0 °C) roztoku lithiualuminiumhydridu (152 mg, 4 mmol) v THF (6 ml) se přidá 2-(4-(furan-2-yl)fenyl)-2-methylpropionitril (422 mg, 2 mmol) (referenční příklad 30b). Po kompletním přidání se chladicí lázeň odstaví a míchání pokračuje 3,5 hodiny. Vzniklá směs se ochladí na 0 °C a potom se postupně přidá voda (150 ml) a NaOH (150 ml, 5M) a voda (300 ml). Vzniklá kaše se zředí etherem a filtruje se přes celit. Filtrát se koncentruje a zbytek se rozpustí v THF (5 ml). K tomuto roztoku se přidá di-terc.butyldikarbonát (480 mg, 2,2 mmol). Vzniklý roztok se míchá 1 hodinu a potom se koncentruje. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 10% ethylacetátem v hexanech) a získá se 524 mg produktu jako olej. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,31 (s, 6H), 1,39 (s, 9H), 3,31 (bd, J = 6 Hz, 2H), 6,45 (dd, J = 2,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 316 (M+H)⁺.

Referenční příklad 30a

Methylester 2-(4-(furan-2-yl)fenyl)-2-methylpropionové
kyseliny

Ke studenému (0 °C) roztoku furanu (5,7 ml, 78 mmol) v TMEDA / THF (81,4 ml, 14 / 86) se přidá n-buLi (15 ml, 2,5 M v hexanech). Chladicí lázeň se odstaví a vzniklý roztok se míchá 45 minut a potom se přidá roztok ZnCl₂ v THF (40 ml, 0,5M). K tomuto roztoku se přidá (Ph₃P)₄Pd (1,0 g, 0,86 mmol) a methylester 2-(4-bromfenyl)-2-methylpropionové kyseliny (4,5 g, 17,5 mmol) (referenční příklad 31a). Vzniklý roztok se zahřeje na 60 °C a míchá se 3 hodiny. Reakční směs se potom ochladí, zředí se etherem, promyje se kyselinou chlorovodíkovou (2M), solankou, suší se nad MgSO₄ a koncentruje. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování s 5% etherem v hexanech) a získá se 3,84 g sloučeniny uvedené v názvu jako pevná látka. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,60 (s, 6H), 3,67 (s, 3H), 6,45 (m, 1H), 6,63 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,65 (m, 2H). MS (EI) m/z 245 (M+H)⁺.

Referenční příklad 30b

2,2-Dimethyl-(4-[furan-2-yl]fenyl)acetonitril

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 30a, s výjimkou, že se použije 2-(4-bromfenyl)-2-methylpropionitril (referenční příklad 31b). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,74 (s, 6H), 6,47 (dd, J = 2,1 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,68 (m, 2H). MS (EI) m/z 211 (M)⁺.

Referenční příklad 31a

Methylester 2-(4-bromfenyl)-2-methylpropionové kyseliny

K ochlazenému ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) roztoku methylesteru 4-bromfenyloctové kyseliny (9,1 g, 40 mmol) (referenční příklad 32) v THF (80 ml) se přidá methyljodid (5,6 ml, 90 mmol) a potom roztok KOterc.Bu v THF (88 ml, 1M). Vzniklá směs se míchá 1 hodinu a potom se zředí etherem, promyje se vodou, solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentrací se získá 9,8 g sloučeniny uvedené v názvu jako olej. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,55 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,43 (m, 2H).

Referenční příklad 31b

2-(4-Bromfenyl)-2-methylpropionitril

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 31a, s výjimkou, že se použije (4-bromfenyl)-acetonitril. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,70 (s, 6H), 7,34 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7,50 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H). MS (EI) m/z 223,225 (M^+) Br.

Referenční příklad 32

Methylester 4-bromfenyloctové kyseliny

K roztoku 4-bromfenyloctové kyseliny (8,6 g, 40 mmol) v DMF (80 ml) se přidá K_2CO_3 (6,16 g, 44 mmol) a poté methyljodid (2,8 ml, 45 mmol). Vzniklá směs se míchá 2,5 hodiny, zředí se etherem, promyje se vodou a solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentrací se získá 9,1 g sloučeniny uvedené v názvu jako olej. Tento materiál se použije bez dalšího čištění. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,58 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 7,13 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7,43 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H). MS (EI) m/z 228/230 (M^+) Br.

Referenční příklad 33a

2-Methyl-4-(2-methoxypyridin-5-yl)benzoová kyselina

K roztoku methyl 2-methyl-4-(2-methoxypyridin-5-yl)benzoátu (600 mg, 2,6 mmol) (referenční příklad 34a) v THF / MeOH (8 ml, 1 / 1) se přidá NaOH (3 ml, 1M). Vzniklá směs se míchá 12 hodin a potom se okyselí kyselinou chlorovodíkovou (2M, na pH 5). Směs se zředí etherem, promyje se solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje. Vzniklá pevná látka se trituruje směsí ether / hexan (1 / 20). Vzniklý produkt (500 mg) se čistí bez dalšího čištění. ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,71 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,81 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 2$ Hz, 1H). MS (EI) m/z 243 (M^+).

Následující sloučeniny se připraví v podstatě stejným způsobem jak je popsáno pro referenční příklad 33a, s výjimkou, že se použije specifický ester

Referenční příklad 33b

4-(3,4-Dimethoxyfenyl)benzoová kyselina

Za použití ethyl 4-(3,4-dimethoxyfenyl)benzoátu (referenční příklad 34b).

Referenční příklad 33c

4-(6-Methoxypyridin-3-yl)benzoová kyselina

Za použití esteru 4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzoové kyseliny (referenční příklad 34c). ^1H NMR (DMSO) δ 3,92 (s, 3H), 6,95 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,10 (dd, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 2$ Hz, 1H). MS (EI) m/z 229 (M^+).

Referenční příklad 33d

3-Chlor-4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzoová kyselina

Za použití methylesteru 3-chlor-4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzoové kyseliny (referenční příklad 38). ^1H NMR (DMSO) δ 3,92 (s, 3H), 6,96 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 2$ Hz, 1H). MS (EI) m/z 263/265 (M^+ , Cl).

Referenční příklad 33e

4-(2-[terc. Butyloxykarbonylaminomethyl]pyridin-4-yl)benzoová kyselina

Za použití produktu z referenčního příkladu 56. ^1H NMR (DMSO) δ 1,39 (s, 9H), 4,31 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,47 (bt, $J = 6$ Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,86 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,07 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,60 (d, $J = 5$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 329 ($\text{M}+\text{H}$).

Referenční příklad 33f

4-(2-Karbamoylpyridin-4-yl)benzoová kyselina

Za použití produktu z referenčního příkladu 58. ^1H NMR (DMSO) δ 7,74 (bs, 1H), 7,97 (m, 3H), 8,05 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,20 (bs, 1H), 8,34 (bs, 1H), 8,73 (d, $J = 5$ Hz, 1H). MS (EI) m/z 242 M^+ .

Referenční příklad 33g

4-(2-[N,N-Dimethylaminomethyl]pyridin-4-yl)benzoová kyselina

Za použití produktu z referenčního příkladu 59 a čištěním HPLC s reverzními fázemi (gradient 0,1% TFA / acetonitril / voda) ^1H NMR (DMSO) δ 2,81 (s, 6H), 4,51 (s, 2H), 7,85 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,08 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,75 (d, $J = 5$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 257 (M+H).

Referenční příklad 34a

Methyl 2-methyl-4-(2-methoxypyridin-5-yl)benzoát

K ochlazenému (-78°C) roztoku 2-methoxy-5-brompyridinu (1,88 g, 10 mmol) v THF (25 ml) se přidá po kapkách $n\text{-BuLi}$ (4,4 ml, 2,5M v hexanech). Po skončení přidávání se vzniklý roztok míchá 10 minut a potom se přidá ZnCl_2 (21 ml, 0,5M v THF). Chladicí lázeň se odstaví a míchání pokračuje 15 minut. K tomuto roztoku se přidá roztok obsahující methylester 4-brom-2-methylbenzoové kyseliny (2,25 g, 9,8 mmol) a $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (0,56 g, 0,48 mmol) v THF (5 ml). Vzniklý roztok se zahřeje na 60°C a míchá se při této teplotě 2 hodiny. Reakční směs se nechá ochladit, potom se zředí ethylacetátem, promyje se roztokem chloridu amonného (nasycený) a solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování s 10% ethylacetátem v hexanech) a získá se 626 mg sloučeniny uvedené v názvu jako olej. ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,68 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,82 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,81 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 2$ Hz, 1H). MS (EI) m/z 257 (M^+).

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 34a, s výjimkou, že se použije komerčně dostupný ethylester 4-brombenzoové kyseliny a 3,4-dimethoxyfenylbromid (místo 5-brom-2-methoxypyridinu) se připraví:

Referenční příklad 34b

Ethyl 4-(3,4-dimethoxyfenyl)benzoát

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,43 (3H, m), 3,92 (3H, m), 3,98 (3H, m), 6,95 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,20 (1H, m), 7,61 (2H, m), 8,12 (2H, m).

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 34a, s výjimkou, že se použije ethylester 4-brombenzoové kyseliny se připraví:

Referenční příklad 34c

Ethyl 4-(6-methoxypyrid-3-yl)benzoát

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,41 (3H, t, $J = 7,24$ Hz), 3,99 (3H, s), 4,40 (2H, q, $J = 7,24$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 8,63$ Hz), 7,60 (2H, d, $J = 8,36$ Hz), 7,83 (1H, dd, $J_1 = 8,63$ Hz, $J_2 = 2,58$ Hz), 8,12 (2H, d, $J = 8,36$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,58$ Hz). MS (EI) m/z 257 M^+ .

Referenční příklad 35a

4-(1,2,4)-Thiadiazol-5-ylbenzoová kyselina

Směs 0,500 g (2,17 mmol) 5-(p-trifluormethylfenyl)-(1,2,4)thiadiazolu v 5 ml koncentrované kyseliny sírové (Fischer) se zahřívá na 150 °C po dobu 5 hodin a potom se vlije do ledové vody. Žlutá sraženina se sebere filtrací, promyje se vodou, suší se a získá se 0,439 g produktu jako sůl s kyselinou sírovou, ve formě bílé pevné látky v 79,3% výtěžku. Použije se bez dalšího čištění. MS (EI) m/z 206 M^+ .

Referenční příklad 35b

Za použití v podstatě stejného postupu, s výjimkou, že se vychází z 4-(3H-imidazol-4-yl)trifluormethylbenzenu (referenční příklad 37) se připraví:

4-(3H-Imidazol-4-yl)benzenová kyselina. Použije bez dalšího čištění. MS (EI) m/z 188 (M^+).

Referenční příklad 36a

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-2-methyl-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-5-yl)benzamid

Směs N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-y)ethyl]-4-(2-methoxypyridin-5-y)-2-methylbenzamid (146 mg, 0,35 mmol) (referenční příklad 1n) a pyridiniumhydrochloridu (3 g) se zahřívá na 160 °C a míchá se při této teplotě 3 minuty. Kapalina se ochladí a smíchá se s vodou. Vzniklá vysrážená pevná látka se filtruje, promyje se vodou (3x) a potom se suší ve vakuu a získá se 133 mg sloučeniny uvedené v názvu jako pevná látka. Tento materiál se použije bez dalšího čištění. MS (iontové rozprašování) m/z 397 ($M+H$).

Za použití v podstatě stejného postupu, s výjimkou, že se použije specifický methoxypyridinový derivát se připraví:

Referenční příklad 36b

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-5-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1p. MS (iontové rozprašování) m/z 383 ($M+H$).

Referenční příklad 36c

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-3-chlor-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1u. ^1H NMR (DMSO) δ 2,97 (bt, 2H), 3,53 (m, 2H), 6,42 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,73 (bt, 1H), 8,88 (m, 1H), 12,15 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 417/419 ($M+H$) $^+$, Cl.

Referenční příklad 36d

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzamid

Za použití produktu z referenčního příkladu 1ak. ^1H NMR (DMSO) δ 2,98 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,55 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,94 (m, 4H), 8,10 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,66 (bt, 1H), 12,11 (s, 1H), 13,29 (s, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 384 ($M+H$) $^+$.

Referenční příklad 36e

Methylester 4-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzoové kyseliny

Za použití produktu z referenčního příkladu 63. ^1H NMR (DMSO) δ 3,88 (s, 3H), 7,04 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,12 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 13,37 (bs, 1H). MS (EI) m/z 230 (M^+).

Referenční příklad 36f

Ethyl 4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoát

Za použití produktu z referenčního příkladu 34c. ^1H NMR (5:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): δ 1,41 (3H, t, $J = 7$ Hz), 4,40 (2H, q, $J = 7$ Hz), 6,70 (1H, d, $J = 10$ Hz), 7,52 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7,83 (1H, dd, $J = 3$ Hz, 10 Hz), 8,09 (2H, d, $J = 8$ Hz).

Referenční příklad 37

4-(3H-Imidazol-4-yl)trifluoromethylbenzen

K roztoku 5 g (24 mmol) 4-(trifluormethyl)benzoylchloridu ve 100 ml THF ochlazenému na 0 °C se přidá po kapkách 72 mmol diazomethanu v 200 ml ethyletheru. Po 18 hodinách se při 0 °C rozloží přebytek diazomethanu kyselinou octovou a roztok se koncentruje. Ke vzniklému roztoku se přidá 100 ml THF a 40 ml 1M HCl v ethyletheru. Po jedné hodině se reakční směs koncentruje a potom se zahřeje v 25 ml MeOH a tento teplý roztok se přidá po kapkách k 8,6 g (47 mmol) octanu měďnatého (Aldrich) v 5 ml 37% vodného formaldehydu a 100 ml 28% hydroxidu amonného. Reakční směs se zahřívá na 100 °C po dobu 300 minut a potom se nechá zchladnout přes noc. Vzniklý roztok se oddekantuje od hnědé sraženiny a sraženina se promyje vodou a přenese se do 150 ml směsi EtOH a vody 1:1. Tímto roztokem se probublává sirovodík a získá se nahnědlá pevná látka; roztok se míchá 2 hodiny a koncentruje se. Zbytek se suspenduje v roztoku ethanolu a vody, filtruje se přes celit a čištěním HPLC se získá 2,1 g produktu v 43% výtěžku. MS (EI) m/z 212 (M^+).

Referenční příklad 38

Methylester 3-chlor-4-(6-methoxypyridin-3-yl)benzoové kyseliny

K ochlazenému roztoku ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) 2-methoxy-5-brompyridinu (1,13 g, 6 mmol, referenční příklad 41a) v THF (12 ml) se přidá během 10 minut (2,5M) n-butyllithium (2,4 ml, 6 mmol) a vzniklý roztok se míchá 15 minut. K tomuto roztoku se přidá po kapkách (0,5M) chlorid zinečnatý (12 ml, 6 mmol) a teplota tohoto arylzinekbromidu se nechá ohřát za míchání na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

K chladnému roztoku ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) palladium bis(dibenzylylidenacetonu) (288 mg, 0,5 mmol) a 1,1'-bis(difenylfosfin)ferrocenu (276 mg, 0,5 mmol) v THF (2 ml) se v oddělené nádobě přidá roztok methylesteru 3-chlor-4-trifluormethansulfonyloxybenzoové kyseliny (1,59 g, 5 mmol) (referenční příklad 39) v THF (2 ml) a poté arylzinekbromidový roztok. Vzniklý roztok se zahřívá na $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 2,5 hodin a potom se ochladí na $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, zředí se etherem, promyje se roztokem NH_4Cl a solankou, suší nad MgSO_4 a koncentruje se. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 25% etherem v hexanech) a získá se 428 mg sloučeniny uvedené v názvu jako žlutá krystalická pevná látka. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,95 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,84 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 7,40 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7,72 (dd, $J = 9,2\text{ Hz}$, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,2\text{ Hz}$, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H). MS (EI) m/z 277 (M^+).

Referenční příklad 39

Methylester 3-chlor-4-trifluoromethanesulfonyloxybenzoové kyseliny

K ochlazené směsi ($-5\text{ }^{\circ}\text{C}$) 60% hydridu sodného (1,1 g, 27,5 mmol) v THF (60 ml) se přidá po kapkách roztok methylesteru 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (4,66 g, 25 mmol) (referenční příklad 40) v THF (10 ml) a směs se míchá při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 30

minut. K této směsi se přidá roztok N-fenyltrifluormethan-sulfonimidu (13,4 g, 37,5 mmol) a 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinonu (20 ml) v THF (10 ml). Vzniklá směs se nechá zahřát na teplotu 20 °C a míchá se po dobu 1 hodiny, zředí se etherem, promyje se vodou a solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování s 10% etherem v hexanech) a získá se 6,86 g sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvý olej. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,96 (s, 3H), 7,44 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 2$ Hz, 1H). MS (EI) m/z 318/320 (M^+ , Cl).

Referenční příklad 40

Methylester 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny

K roztoku hemihydrátu 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (9,08 g, 50 mmol) v methanolu (150 ml) se přidá pomalu konc. kyselina sírová (22,5 ml). Vzniklý roztok se zahřívá na 55 °C a míchá se 2 hodiny, potom se ochladí na 20 °C. Roztok se vlije na led a extrahuje se etherem. Organický podíl se promyje solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 30% ethylacetátem v hexanech) a získá se 9,5 g sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná krystalická látka. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,90 (s, 3H), 7,06 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 2$ Hz, 1H). MS (EI) m/z 186/188 (M^+ , Cl).

Referenční příklad 41a

2-Methoxy-5-bromopyridin

K roztoku 2,5-dibrompyridinu (20 g, 84 mmol) v DMSO (84 ml) se přidá 25% hmotn. methoxid sodný (21,2 ml, 93 mmol). Vzniklý roztok se zahřívá na 80 °C a míchá se 45 minut a potom se ochladí na 20 °C, zředí se etherem, promyje se vodou a solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování s 10% etherem v hexanech) a získá se 14,6 g sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvý olej. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,90 (s, 3H), 6,66 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 3$ Hz, 1H). MS (EI) m/z 187/189 (M^+ , Br).

Referenční příklad 41b

Za použití v podstatě stejného postupu jako v příkladu 41, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 60 se připraví 3-brom-6-methoxypyridazin. ^1H NMR (CDCl_3) δ 4,11 (s, 3H), 6,87 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 9$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 189/191 ($\text{M}+\text{H}^+$, Br).

Referenční příklad 42a

4-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)benzoová kyselina

K roztoku methylesteru 4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)benzoové kyseliny (0,601 g, 2,4 mmol) (referenční příklad 43a) ve směsi THF a methanolu (1:1) (10 ml) se přidá NaOH (10N) (2,4 ml, 24 mmol) a 0,5 ml H_2O . Vzniklý roztok se míchá 1 hodinu a potom se ochladí na 0 °C a pH se upraví na 3 pomocí 2N HCl. Vysrážená pevná látka se odfiltruje, promyje se malým množstvím vody a suší se ve vysokém vakuu a získá se 0,355 g sloučeniny uvedené v názvu jako žlutá pevná látka. ^1H NMR (DMSO) δ 7,59 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 8$

Hz, 2H), 9,22 (s, 1H), 9,50 (bs, 1H), 14,10 (bs, 1H). MS (EI) m/z 239 (M^+).

Za použití v podstatě stejného způsobu jako v referenčním příkladu 42a, s výjimkou, že se použije specifický ester se připraví:

Referenční příklad 42b

4-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)benzoová kyselina

Použije se produkt z referenčního příkladu 43b. ^1H NMR (DMSO) δ 7,63 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8,16 (m, 4H), 8,46 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 13,67 (bs, 1H). MS (EI) m/z 238 (M^+).

Referenční příklad 42c

4-Furo[3,2-c]pyridin-2-ylbenzoová kyselina

Použije se produkt z referenčního příkladu 43c. ^1H NMR (DMSO) δ 7,89 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8,12 (m, 4H), 8,68 (bd, 1H), 9,24 (bs, 1H), 13,20 (bs, 1H). MS (EI) m/z 239 (M^+).

Referenční příklad 43a

Methylester 4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)benzoové kyseliny

K roztoku terc.butylesteru (5-jodpyrimidin-4-yl)karbamové kyseliny (1,46 g, 4,55 mmol) (referenční příklad 44a) v DMF (15 ml) se přidá methylester 4-ethinylbenzoové kyseliny (0,721 g, 4,5 mmol) (referenční příklad 46), jodid měďný 99,999% (21 mg, 0,112 mmol), bis(trifenylfosfin)palladium(II)chlorid (158

mg, 0,225 mmol) a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (1,5 ml, 10 mmol). Vzniklý roztok se zahřívá na 100 °C a míchá se 1 hodinu a potom se ochladí na 20 °C. Roztok se zředí s ethylacetátem, promyje se vodou a solankou, suší se nad MgSO₄ a koncentruje. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování s 50% ethylacetátem, 5% methanolem v hexanech) a získá se 60 mg sloučeniny uvedené v názvu jako žlutá krystalická pevná látka. ¹H NMR (DMSO) δ 3,89 (s, 3H), 7,24 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,81 (bs, 1H), 9,05 (bs, 1H), 12,79 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 254 (M+H)⁺.

Za použití v podstatě stejného způsobu jako v referenčním příkladu 43a, s výjimkou, že se použije specifický aryljodid se připraví:

Referenční příklad 43b

Methylester 4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)benzoové kyseliny

Použije se produkt z referenčního příkladu 49. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,34 (s, 9H), 3,96 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7 Hz, 2H), 8,51 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H). MS (EI) m/z 352 (M⁺).

Referenční příklad 43c

Methylester 4-furo[3,2-c]pyridin-2-ylbenzoové kyseliny

Použije se produkt z referenčního příkladu 50. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,96 (s, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,49 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H). MS (EI) m/z 253 (M⁺).

Referenční příklad 44a

terc. Butylester (5-jodpyrimidin-4-yl)karbamové kyseliny

Ke směsi 5-jodpyrimidin-4-ylaminu (3,52 g, 15,9 mmol) (referenční příklad 45) v THF (100 ml) se přidá pyridin (1,4 ml, 17,5 mmol) a di-terc. butyldikarbonát (3,82 g, 17,5 mmol). Vzniklá směs se zahřívá na 50 až 55 °C a míchá se 2 hodiny a potom se ochladí na teplotu místnosti a koncentruje se. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování s 20% ethylacetátem, 5% methanolem v hexanech) a získá se 1,46 g sloučeniny uvedené v názvu jako světle žlutá pevná látka. ^1H NMR (DMSO) δ 1,48 (s, 9H), 8,87 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,60 (bs, 1H). MS (EI) m/z 321 (M^+).

Referenční příklad 44b

Použije se v podstatě stejný postup jako v referenčním příkladu 44a, s výjimkou, že se použije 4-aminopyridin a připraví se terc. butylester pyridin-4-ylkarbaminové kyseliny. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,52 (s, 9H), 6,82 (bs, 1H), 7,30 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 8,43 (d, $J = 7$ Hz, 2H).

Referenční příklad 45

5-Jodpyrimidin-4-ylamin

(Popsal Brown, D. J.; J. S. C. I., 69, prosinec, 1950, str. 353-356). K roztoku 4-aminopyrimidinu (2,8 g, 29,4 mmol) v kyselině octové (30 ml) se přidá ICl (3,03 ml, 60,04 mmol). Roztok se zahřívá na 100 °C a míchá se 3 hodiny a potom se vlije do vody (140 ml). Směs se odbarví hydrogensířičitanem sodným a potom se ochladí na 0 až 5 °C a pH se upraví na 6 až 7 pomocí NaOH. Vysrážený produkt se odfiltruje, promyje se

malým množstvím vody a sušením ve vakuu se získá 3,52 g sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka. ^1H NMR (DMSO) δ 7,09 (bs, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,45 (s, 1H). MS (EI) m/z 221 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Referenční příklad 46

Methylester 4-ethinylbenzoové kyseliny

K roztoku methylesteru 4-trimethylsilanylethynylbenzoové kyseliny (4,65 g, 20 mmol) (referenční příklad 47) v THF (40 ml) se přidá (1M) tetrabutylamoniumfluorid (30 ml, 30 mmol) a kyselina octová (1,9 ml, 33 mmol). Vzniklý roztok se míchá 25 minut, zředí se ethylacetátem, promyje se vodou a solankou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování s 10% etherem, 10% dichlormethanem v hexanech) a získá se 2,56 g sloučeniny uvedené v názvu jako žlutá pevná látka. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,23 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 7,55 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,00 (d, $J = 8$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 160 (M^+).

Referenční příklad 47

Methylester 4-trimethylsilanylethynylbenzoové kyseliny

K chladnému roztoku (-78 °C) (trimethylsilyl)acetylenu (4,2 ml, 30 mmol) v THF (25 ml) se přidá po kapkách (2,5M) *n*-butyllithium (11,6 ml, 29 mmol) a směs se míchá 390 minut a potom se pomalu přidá (0,5M) chlorid zinečnatý (58 ml, 29 mmol). Vzniklý roztok se nechá zahřát na teplotu 20 °C a poté se přidá methylester 4-jodbenzoové kyseliny (5,24 g, 20 mmol) (referenční příklad 48) a tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (1,16 g, 1 mmol) v THF (10 ml). Vzniklá směs se zahřívá na 55 °C a míchá se 2 hodiny a potom se ochladí na 20 °C. Reakční

směs se zředí ethylacetátem, promyje se nasyceným roztokem NH_4Cl , vodou a solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentrací se získá 4,65 g sloučeniny uvedené v názvu. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,26 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,52 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,97 (d, $J = 8$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 232 (M^+).

Referenční příklad 48

Methylester 4-jodbenzoové kyseliny

K roztoku 4-jodbenzoové kyseliny (9,92 g, 40 mmol) v DMF (80 ml) se přidá uhličitan draselný (5,8 g, 42 mmol) a jodmethan (2,6 ml, 42 mmol). Vzniklá směs se míchá 17 hodin, zředí se s ethylacetátem, promyje se vodou a solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje. Surová pevná látka se rekrystalizuje ve směsi ethylacetátu a hexanu a získá se 8,74 g sloučeniny uvedené v názvu. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,91 (s, 3H), 7,74 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 262 (M^+).

Referenční příklad 49

terc.Butylester (3-jodpyridin-4-yl)karbamové kyseliny

K roztoku terc.butylesteru pyridin-4-ylkarbamové kyseliny (14,8 g, 76,3 mmol) (referenční příklad 44b) v THF (300 ml) se přidá N,N,N',N'-tetramethylethyldiamin (34,5 ml, 230 mmol) a roztok se ochladí na -78 °C. K tomuto roztoku se přidá pomalu (2,5)M n-butyllithium (91,5 ml, 230 mmol), reakční teplota se zvýší na -20 °C a vzniklá směs se míchá 1,5 hodiny. Směs se ochladí na -78 °C a potom se přidá během 10 minut roztok jodu (29,04 g, 114 mmol) v THF (60 ml). Směs se zahřeje na 20 °C, míchá se 30 minut a potom se zředí ethylacetátem, promyje se vodou, nasyceným thiosíranem sodným a solankou, suší se nad

MgSO₄ a koncentruje se. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 20% ethylacetátem v hexanech) a získá se 17,7 g sloučeniny uvedené v názvu jak světle žlutá krystalická pevná látka. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,54 (s, 9H), 7,03 (bs, 1H), 8,10 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H). MS (EI) m/z 320 (M⁺).

Referenční příklad 50

3-Jodpyridin-4-ol

K roztoku 4-hydroxypyridinu (12 g, 126 mmol) v H₂O (30 ml) se přidá uhličitan sodný (11,32 g, 107 mmol) a vzniklá směs se zahřívá při zpětném toku (100 °C) a po kapkách se přidá roztok jodidu draselného (19,8 g, 119 mmol) a jodu (18 g, 71 mmol) v H₂O (50 ml). Potom se upraví pH vzniklého roztoku na 6 za použití 2N roztoku HCl a roztok se filtruje přes skleněnou fritu. Filtrát se ochladí a sraženina se sebere filtrací. Filtrát se zahřeje ke zpětnému toku a shora uvedený postup se opakuje. Surový produkt se zahřeje ke zpětnému toku v roztoku 0,3M HCl a filtruje se přes skleněnou fritu. Filtrát se udržuje blízko teploty zpětného toku, přičemž se pH roztoku upraví na pH 6 pomocí 1N roztoku NaOH a potom se ochladí na 5 °C, sraženina se sebere a suší ve vysokém vakuu a získá se 8 g sloučeniny uvedené v názvu jako žlutá pevná látka. ¹H NMR (DMSO) δ 6,16 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 11,70 (bs, 1H). MS (EI) m/z 221 (M⁺).

Referenční příklad 51

2-[4-(1,1-Dimethylallyl)fenyl]furan

K chladné kaši (0 °C) methyltrifenylfosfoniumbromidu (18,8 g, 52,6 mmol) v THF (60 ml) se přidá po kapkách (1M)

bis(trimethylsilyl)amid sodný (52,6 ml, 52,6 mmol) a vzniklá směs se míchá 30 minut. Ke směsi se přidá roztok 2-(4-furan-2-ylfenyl)-2-methylpropionaldehydu (5,64 g, 26,3 mmol) (referenční příklad 52) v THF (25 ml) a vzniklá směs se míchá 45 minut. Směs se zředí etherem, promyje se vodou a solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 10% ethylacetátem v hexanech) a získá se 2,6 g sloučeniny uvedené v názvu jako žlutý olej. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,41 (s, 6H), 5,03 (s, 1H), 5,08 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,03 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,60 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 212 (M^+).

Referenční příklad 52

2-(4-Furan-2-ylfenyl)-2-methylpropionaldehyd

K roztoku 2-(4-furan-2-ylfenyl)-2-methylpropan-1-olu (6,56 g, 30 mmol) (referenční příklad 53) v CH_2Cl_2 (200 ml) se přidá Dess-Martinův perjodinan (22,5 g, 53 mmol) a vzniklá směs se míchá 45 minut a potom se koncentruje. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 10% ethylacetátem v hexanech) a získá se 5,64 g sloučeniny uvedené v názvu. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,48 (s, 6H), 6,47 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 9,50 (s, 1H). MS (EI) m/z 214 (M^+).

Příklad 53

2-(4-Furan-2-ylfenyl)-2-methylpropan-1-ol

K ochlazenému roztoku (0°C) (1M) lithiualuminiumhydridu (13,3 ml, 13,3 mmol) v THF (27 ml) se přidá roztok methylesteru 2-(4-furan-2-ylfenyl)-2-propionové kyseliny (3,1 g, 12,7 mmol)

(referenční příklad 30a) v THF (11 ml). Vzniklý roztok se míchá 15 minut a potom se pomalu přidá voda (0,5 ml), 15% NaOH (0,5 ml) a voda (1,5 ml). Vzniklá kaše se zředí etherem, filtruje se přes polštářek celitu a filtrát se koncentruje a získá se 2,7 g sloučeniny uvedené v názvu jako bílá krystalická pevná látka. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,34 (s, 6H), 3,62 (m, 3H), 6,46 (m, 1H), 6,62 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,46 (bs, 1H), 7,64 (d, $J = 8$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 216 (M^+).

Referenční příklad 54

Suspenze pryskyřice TFP (patentová přihláška US č. 60/090,558) (1g, 0,83 mmol/g) a 4-terc.butylbenzoová kyselina (295 mg, 1,66 mmol v DMF (10 ml) se třepe 10 minuta poté se přidá DMAP (20 mg, 0,16 mmol) v DMF (1 ml). K této směsi se přidá 1,3-diizopropylkarbodiimid (200 ml, 1,6 mmol). Vzniklá suspenze se třepe 2,5 hodiny a potom se filtruje a pevná látka se promyje postupně přibližně 10 ml CH_2Cl_2 , 10 ml DMF, 10 ml THF a 10 ml CH_2Cl_2 . Vzniklá acylovaná pryskyřice se suší ve vakuu a použije se bez dalšího čištění.

Za použití v podstatě stejného postupu může být aktivována řada karboxylových kyselin. Reprezentativní seznam takových karboxylových kyselin zahrnuje:

- 4-(4-karbamoylfenyl)benzoovou kyselinu
- 4-(4-methoxyfenyl)benzoovou kyselinu
- 5-methoxyindol-2-ylkarboxylovou kyselinu
- 6-chlorbenzothiofen-2-ylkarboxylovou kyselinu
- 4-(4-benzyloxyfenyl)benzoovou kyselinu
- 4-chlorbenzoovou kyselinu
- 4-(methylsulfonyl)benzoovou kyselinu
- 4-(aminosulfonyl)benzoovou kyselinu

Referenční příklad 55

N-(2-[3-Kyan-1-methylindol-5-yl]ethyl)-4-(6-methoxypyrid-3-yl)benzamid

Roztok 0,250 g (0,631 mmol) N-(2-[3-kyanindol-5-yl]ethyl)-4-(6-methoxypyrid-3-yl)benzamid (referenční příklad 1p) v 5 ml DMF se přidá k ochlazenému (0 °C) roztoku 0,0328 g (0,820 mmol) hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji) v 2 ml DMF. Po 10 minutách se přidá 0,043 ml (0,69 mmol) jodmethanu a chladicí lázeň se odstaví. Po 3 hodinách se reakce zastaví vodou, koncentruje se a vzniklý zbytek se zpracuje mžikovou chromatografií (2:2:1 CH₂Cl₂:EtOAc:hexany) a získá se 0,167 g produktu jako bílá pevná látka v 65% výtěžku. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,09 (2H, t, J = 7 Hz), 3,80 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,99 (3H, s), 6,17 (1H, m, br), 6,83 (1H, d, J = 8 Hz), 7,29 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 8 Hz), 7,55-7,58 (3H, m), 7,64 (1H, s), 7,76-7,82 (3H, m), 8,40 (1H, d, J = 2 Hz). MS (iontové rozprašování) m/z 411 (M+H)⁺.

Referenční příklad 56

Methyl 4-(2-[terc.butyloxykarbonylaminomethyl]pyridin-4-yl)benzoát

K roztoku methyl 4-(2-kyanpyridin-4-yl)benzoátu (1,15 g, 4,8 mmol) (referenční příklad 57) v THF (20 ml) se přidá palladium na uhlí (200 g, 10% Pd hmotnostně) a poté di-terc.butyldikarbonát (1,12 g, 5,1 mmol). Vzniklá směs se míchá pod atmosférou vodíku 16 hodin. Propláchne se dusíkem, zředí se ethylacetátem a filtruje se přes celit. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se čistí mžikovou

chromatografií (eluování 50% ethylacetátem v hexanech) a získá se 534 mg sloučeniny uvedené v názvu jako olej (32 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1. 47 (s, 9H), 3,96 (s, 3H), 4,51 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,41 (dd, $J = 5, 1,4$ Hz, 1H), 7,50 (bs, 1H), 7,71 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,61 (d, $J = 5$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 343 ($M+H$).

Referenční příklad 57

Methyl 4-(2-kyanpyridin-4-yl)benzoát

K roztoku methyl 4-(pyridin-N-oxid-4-yl)benzoátu (1,15 mg, 5 mmol) (referenční příklad 18) v CH_2Cl_2 (10 ml) se přidá TMSN (736 ml, 5,5 mmol) a poté N,N-diethylkarbamoylchlorid (742 ml, 5,8 mmol). Vzniklý roztok se míchá 116 hodin a potom se přidá vodný K_2CO_3 (10 ml, 10 %). Směs se zředí ethylacetátem, promyje se solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentrací se získá 1,15 g sloučeniny uvedené v názvu jako nahnědlá pevná látka. Tento materiál se použije bez dalšího čištění ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,86 (s, 3H), 8,05 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 8,12 (dd, $J = 5, 2$ Hz, 1H), 8,49 (bs, 1H), 8,82 (d, $J = 5$ Hz, 1H). MS (EI) m/z 238 M^+ .

Referenční příklad 58

Methyl 4-(2-karbamoylpyridin-4-yl)benzoát

Roztok methyl 4-(2-kyanpyridin-4-yl)benzoátu (400 mg, 1,68 mmol) (referenční příklad 57) v 80% kyselině sírové (3 ml) se míchá při teplotě místnosti 12 hodin. Vzniklý roztok se vlije do ledu a pH směsi se upraví pomocí nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu na 8 a potom se extrahuje ethylacetátem, promyje se solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 40% ethylacetátem v chloroformu) a získá se 340 mg sloučeniny

uvedené v názvu. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,94 (s, 3H), 5,72 (bs, 1H), 7,67 (dd, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,9 (bs, 1H), 8,15 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,46 (bs, 1H), 8,63 (d, $J = 5$ Hz, 1H). MS (EI) m/z 256.

Referenční příklad 59

Methyl 4-(2-[N,N-dimethylaminomethyl]pyridin-4-yl)benzoát

K roztoku methyl 4-(2-[terc. butyloxykarbonylaminomethyl]-pyridin-4-yl)benzoátu (referenční příklad 56) (520 mg, 1,5 mmol) v CH_2Cl_2 (5 ml) se přidá TFA (1,5 ml) a 2 kapky vody (přibližně 100 μl). Vzniklý roztok se míchá 90 minut a potom se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v THF (4 ml) a potom se přidá NaBH_4 (222 mg, 6 mmol) a paraformaldehyd (360 mg, 12 mmol). K této směsi se přidá po kapkách TFA (4 ml). Vzniklá směs se míchá 6 hodin a potom se koncentruje. Potom se upraví pH zbytku na 8 pomocí vodného NaOH (1M) a nasyceného NaHCO_3 . Směs se extrahuje ethylacetátem a potom směsí ethylacetátu a methanolu (9 / 1). Spojené organické extrakty se promyjí solankou a suší se nad MgSO_4 a koncentrují. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 10% methanolem v CH_2Cl_2) a získá se 329 mg sloučeniny uvedené v názvu. ^1H NMR (CD_3OD) δ 3,00 (s, 6H), 3,94 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,74 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,17 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,76 (d, $J = 5$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 271 (M+H).

Referenční příklad 60

3,6-Dibrompyridazin

K ochlazenému roztoku (0 °C) bromidu fosforečného (15,7 ml, 165 mmol) se přidá po kapkách brom (8,5 ml, 165 mmol). Vzniklá

pevná látka se nechá 10 minut stát a potom se rychle promísí špachtlí. K pevnému PBr_5 se přidá 3,6-dihydroxypyridazin (16,8 g, 150 mmol), pevné látky se důkladně smísí a nádoba se opatří chladičem a sušicí trubičkou. Směs se zahřívá na 100 °C po dobu 3 hodin a potom se ochladí na 20 °C. Pevné látky se rozmělní na malé částechky a ochladí se (-5 °C) roztokem 2N NH_4OH (200 ml). Pevné látky se seberou filtrací a promyjí se studeným (-5 °C) 1N NaOH (120 ml) a poté vodou do neutrálního pH. Pevné látky se rozpustí v etheru, suší se nad MgSO_4 , koncentrují a suší se ve vakuu a získá se 25,8 g sloučeniny uvedené v názvu jako světle žlutá pevná látka. ^1H NMR (DMSO) δ 8,01. MS (EI) m/z 236/238/240 (M^+), Br_2 .

Referenční příklad 61a

4-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-6-oxo-1,6-dihdropyridazin-3-yl]benzoová kyselina

K roztoku methylesteru 4-[1-(2-dimethylaminoethyl)-6-oxo-1,6-dihdropyridazin-3-yl]benzoové kyseliny (542 mg, 1,8 mmol, referenční příklad 62a) ve směsi 1:1 THF/methanol (6 ml) se přidá 10N NaOH (1,8 ml, 18 mmol) a poté voda (0,5 ml). Vzniklý roztok se míchá 1,5 hodiny a potom se ochladí na 0 až 5 °C, pH se upraví na 6 pomocí 2N HCl a koncentruje se. Zbytek se čistí chromatografií v reverzní fázi HPLC (eluování s 15% až 40% acetonitrilem (0,1 % TFA)/ H_2O (0,1 % TFA) po dobu 20 minut) a získá se 487 mg sloučeniny uvedené v názvu. ^1H NMR (DMSO) δ 2,89 (s, 6H), 3,59 (m, 2H), 4,52 (bt, 2H), 7,14 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,04 (s, 4H), 8,16 (d, J = 10 Hz, 1H), 9,63 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 61b

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 61a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 62b se připraví 4-[1-(3-dimethylaminopropyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzoová kyselina. ^1H NMR (DMSO) δ 2,17 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 4,24 (bt, 2H), 7,14 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8,05 (s, 4H), 8,16 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 9,61 (bs, 1H), MS (EI) m/z 302 ($M+H$) $^+$.

Referenční příklad 62a

Methylester 4-[1-(2-dimethylaminoethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzoové kyseliny

K DMSO (3,5 ml) se přidá 60% NaH disperze v minerálním oleji (84 mg, 2,1 mmol) a vzniklá směs se míchá 5 minut. K roztoku se přidá methylester 4-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzoové kyseliny (460 mg, 2 mmol, referenční příklad 36e) a směs se míchá 10 minut (dokud není homogenní). V oddělené nádobě obsahující DMSO (3,5 ml) se přidá 60% NaH (101 mg, 2,5 mmol) a směs se míchá 5 minut. K tomuto roztoku se přidá hydrochlorid 2-dimethylaminoethylchloridu (346 mg, 2,4 mmol) a směs se míchá 5 minut. Roztok se uvede k reakci, zahřívá se na 50 °C a míchá po dobu 2 hodin. Potom se ochladí na 20 °C, reakce se zastaví roztokem NH_4Cl (2 ml) a roztok se koncentruje. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na krátké koloně (eluování 10% methanolem v dichlormethanu) a získá se 542 mg sloučeniny uvedené v názvu. ^1H NMR (CD_3OD) δ 2,35 (s, 6H), 2,88 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,42 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8,06 (m, 5H). MS (EI) m/z 302 ($M+H$) $^+$.

Referenční příklad 62b

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 61a, s výjimkou, že se použije hydrochlorid 3-(dimethylamino)propylchloridu, se připraví methylester 4-[1-(3-dimethylaminopropyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzoové kyseliny. ^1H NMR (CD_3OD) δ 2,07 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,45 (bt, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,29 (bt, 2H), 7,07 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8,04 (m, 5H). MS (iontové rozprašování) m/z 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 63

Methylester 4-(6-methoxypyridazin-3-yl)benzoové kyseliny

K roztoku 4-(6-methoxypyridazin-3-yl)benzoové kyseliny (5,02 g, 21,8 mmol) (referenční příklad 11f) v methanolu (75 ml) se přidá pomalu koncentrovaná kyselina sírová (3,75 ml). Vzniklý roztok se zahřívá na 50 °C a míchá se 1 hodinu. Roztok se potom koncentruje na jednu třetinu objemu, ochladí se na 0 až 5 °C, pH se upraví pomocí nasyceného roztoku NaHCO_3 na 6 a extrahuje se do ethylacetátu. Organická vrstva se promyje solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování s 20% ethylacetátem v dichlormethanu) a získá se 4,26 g sloučeniny uvedené v názvu jako bílá krystalická pevná látka. ^1H NMR (DMSO) δ 3,90 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 7,38 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,25 (m, 3H), MS (EI) m/z 244 (M^+).

Příklad 64a

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-oxopiperidin-3-yl)benzamid

4-(6-Oxopieridin-3-yl)benzoová kyselina (190 mg, 0,87 mmol, referenční příklad 65) a 5-(2-aminoethyl)-1H-indol-3-

karbonitril (161 mg, 0,87 mmol, referenční příklad 2) se rozpustí v bezvodém DMF (3 ml). K tomuto roztoku se přidá diizopropylethylamin (330 μ l, 1,9 mmol) a poté HBTU (330 mg, 0,87 mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc (16 hodin). Produkt se izoluje chromatografií s reverzní fází surové reakční směsi (Dynamax C-18 60 A (5 x 30 cm), 50 ml/min, λ @ 220 nm, 10-70% B, 15 minut, A: 0,1% TFA/voda; B: 0,1% TFA/acetonitril). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,94 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,92 (t, J = 7,1, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,4, 1H), 7,15 (d, J = 1,4, 2H), 7,36 (d, J = 8,3, 2H), 7,43 (d, J = 8,5, 1H), 7,55 (d, J = 2,5, 1H), 7,73 (d, J = 8,3, 2H), 8,17 (d, J = 3,0, 1H), 8,47 (t, J = 5,5, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 367 ($M+H$) $^+$.

Referenční příklad 64b

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 64a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 68 se připraví N-Boc-3-kyan-5-{2-[4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoylamino]propyl}indol. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,4, 2,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,57-4,47 (m, 1H), 3,13-2,96 (m, 2H), 1,68 (s, 9H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H); MS (iontové rozprašování) m/z 497 ($M+H$) $^+$.

Referenční příklad 64c

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 64a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 75 se připraví terc.butyl-4-{4-[2-(3-kyan-1H-indol-5-

yl)ethylkarbamoyl]fenyl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylát.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (bs, 1H), 7,72-7,64 (m, 4H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,17 (bt, 1H), 6,09 (bs, 1H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,78 (dd, $J = 12,9, 6,7$ Hz, 2H), 3,64 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,49 (s, 9H); MS (iontové rozprašování) m/z 471 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Referenční příklad 64d

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 64a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 81 se připraví terc.butyl-(3-{4-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}prop-2-ynyl)karbamát. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 11,62 (bs, 1H), 8,56 (bs, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,05 (t, 2H).

Referenční příklad 65

4-(6-Oxopiperidin-3-yl)benzoová kyselina

Ethyl 4-(6-oxopiperidin-3-yl)benzoát (320 mg, 1,30 mmol, referenční příklad 66) se rozpustí v MeOH (8 ml). K tomuto roztoku se přidá 1 N NaOH (1,43 ml, 1,43 mmol) a vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Přidá se další 1 N NaOH (2 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc (16 hodin). Přidá se 1 N HCl, dokud pH není mezi 2 a 3.

Vytvořená sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vloží se do vakuové sušárny a sušením přes noc se získá sloučenina uvedená v názvu (250 mg, 88 %) jako malé bílé krystaly

(jehličky). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,94 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 8,3$, 2H), 7,57

(bs, 1H), 7,87 (d, $J = 8,1$, 2H); MS (iontové rozprašování) m/z 220 ($M+H^+$).

Referenční příklad 66

Ethyl 4-(6-oxopiperidin-3-yl)benzoát

Ethyl 4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoát (450 mg, 1,8 mmol) (referenční příklad 36f) se rozpustí v HOAc (15 ml) a roztok se odplyní několikrát střídáním N_2 /vakuum. Přidá se 50 mg PtO_2 a směs se odplyňuje po několik minut dříve než se umístí do atmosféry vodíku. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 9 hodin a potom se odplyní několikrát střídáním N_2 /vakuum a filtruje se polštářek celitu. Polštářek se promyje důkladně HOAc a filtrát se koncentruje. Zbytek se chromatografuje nejprve na silikagelu (3% MeOH/ CH_2Cl_2) a potom HPLC s reversními fázemi se získá 330 mg sloučeniny uvedené v názvu (72 %) jako bílá pevná látka. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,39 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 3,41 (dd, $J = 11,3$, 11,3, 1H), 3,53 (m, 1H), 4,37 (q, $J = 7$, 2 H), 6,78 (bs, 1H), 7,16 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,01 (d, $J = 8$ Hz, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 248 ($M+H$) $^+$.

Referenční příklad 67a

Ethyl 4-(1-karboxymethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoát

K roztoku ethyl 4-(1-terc.butoxykarbonylmethyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-3-yl)benzoátu [1,03 g, 2,88 mmol, referenční příklad 85 b] v CH_2Cl_2 [10 ml] a H_2O [0,125 ml] se přidá kyselina trifluoroctová [2,5 ml]. Po 18 hodinách se odstraní rozpouštědlo ve vakuu a triturací vzniklé pevné látky s methylenchloridem se získá 0,815 g produktu ve formě bílé

pevné látky v 93,9% výtěžku. ^1H NMR (1:1 $\text{CD}_3\text{OD}:\text{CDCl}_3$): δ 1,43 (3H, t, $J = 7$ Hz), 4,40 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4,81 (2H, s), 6,73 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,60 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,60 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,09 (2H, d, $J = 8$ Hz). MS (iontové rozprašování) m/z 302 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Referenční příklad 67b

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 67a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 64c se připraví N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzamid. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,11 (bs, 1H), 8,84 (bs, 2H), 8,57 (t, 1H), 8,19 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,31 (bs, 1H), 3,77 (bm, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,36-3,29 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,69 (bm, 2H); MS (iontové rozprašování) m/z 371 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Referenční příklad 67c

3-Kyan-5-{2-[4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoylamino]-propyl}indol

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 67a, s výjimkou, že se použije produkt z referenčního příkladu 64b se získá sloučenina uvedená v názvu. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,07 (bs, 1H), 8,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 3H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,02-2,82 (m, 2H), 1,16 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); MS (iontové rozprašování) m/z 397 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Referenční příklad 68

N-Boc-5-(2-aminopropyl)indol-3-karbonitril

K roztoku N-Boc-5-(2-azidopropyl)indol-3-karbonitrilu (0,33 g, 0,97 mmol, referenční příklad 69) v tetrahydrofuranu (5 ml) a kapce vody se přidá trifenylofosfin (1,1 g, 4,2 mmol). Reakční směs se míchá 3 dny a potom se koncentruje a čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, 3% až 5% MeOH/CH₂Cl₂) a získá se 0,12 g N-Boc-5-(2-aminopropyl)indol-3-karbonitrilu: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,69 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,64 (s, 9H), 0,97 (d, J = 6,2 Hz, 3H); MS (iontové rozprašování) m/z 300 (M+H⁺).

Referenční příklad 69

N-Boc-5-(2-azidopropyl)indol-3-karbonitril

N-Boc-5-(2-hydroxypropyl)indol-3-karbonitril (480 mg, 1,6 mmol, referenční příklad 70) se rozpustí v THF (10 ml) a ochladí se na 0 °C. Potom se přidá trifenylofosfin (0,5 g, 2 mmol), diethylazodikarboxylát (0,3 ml, 2 mmol) a difenylofosforylazid (0,41 ml, 2 mmol) a reakční směs se míchá 14 hodin. Přidá se další část (2 mmol) každé ze shora uvedených reakčních složek a reakční směs se míchá 6 hodin. Vzniklá směs se rozdělí mezi ethylacetát a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, suší (MgSO₄) a koncentruje se a čistí se sloupcovou chromatografií (oxid křemičitý, 20% EtOAc/petrolether k EtOAc) a získá se 0,33 g N-Boc-5-(2-azidopropyl)indol-3-karbonitrilu: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,54 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 3,81-3,70 (m,

1H), 2,97-2,83 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Referenční příklad 70

N-Boc-5-(2-hydroxypropyl)indol-3-karbonitril

Roztok N-Boc-5-(2-oxopropyl)indol-3-karbonitrilu (0,48 g, 1,6 mmol, referenční příklad 71) v THF (15 ml) a ethanolu (15 ml) se ochladí na 0 °C a ve dvou částech se přidá během 15 minut borohydrid sodný (95 mg, 2,5 mmol). Potom se míchá dalších 15 minut a reakční směs se rozdělí mezi ethylacetát (150 ml) a nasycený vodný roztok chloridu amonného (50 ml). Organická vrstva se suší (MgSO₄) a koncentrací se získá poločistý vzorek N-Boc-5-(2-hydroxypropyl)indol-3-karbonitrilu, který se použije bez dalšího čištění: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,7 (bs, 1H), 2,95-2,79 (m, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 3H); MS (EI) m/z 300 (M⁺).

Referenční příklad 71

N-Boc-5-(2-oxopropyl)indol-3-karbonitril

Směs N-Boc-5-bromindol-3-karbonitrilu (1,08 g, 3,36 mmol, referenční příklad 72), tributylcínfluoridu (2,1 g, 6,7 mmol), bis(tri-o-tolyfosfin) palladium dichloridu (66 mg, 0,13 mmol), 2-trimethylsilyloxypropenu (1,1 ml, 6,7 mmol) a toluenu (25 ml) se odplyní a potom se zahřívá v lázni 80 °C po dobu 3 hodin. Přidá se další platinový katalyzátor (70 mg), 2-trimethylsilyloxypropen (0,7 ml) a tributylcínfluorid (2,0 g) a reakční směs se zahřívá další hodinu. Reakční směs se ochladí a přidá se ether (25 ml) a 1N NaOH (25 ml) a poté se

intenzivně míchá 10 minut. Etherová vrstva se oddělí, suší (MgSO_4), koncentruje a čistí se sloupcovou chromatografií (oxid křemičitý, CH_2Cl_2) a získá se 0,48 g N-Boc-5-(2-oxopropyl)indol-3-karbonitrilu: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,65 (s, 9H); MS (EI) m/z 299 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Referenční příklad 72

N-Boc-5-bromindol-3-karbonitril

Ke směsi CH_2Cl_2 (20 ml) a acetonu (5 ml) se přidá 5-bromindol-3-karbonitril (1,23 g, 5,5 mmol, referenční příklad 73) a di-terc.butyldikarbonát (1,21 g, 5,5 mmol). Přidá se N,N-dimethylaminopyridin (24 mg, 0,2 mmol) a reakční směs se míchá 1 hodinu. Vytvořená sraženina se odfiltruje a získá se 0,63 g N-Boc-5-bromindol-3-karbonitrilu jako bílá pevná látka. Filtrát se koncentruje a získá se 1,1 g poločistého produktu. Filtrovaný produkt poskytuje následující analytická data: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 1,64 (s, 9H).

Referenční příklad 73

5-Bromindol-3-karbonitril

Hydroxylaminhydrochlorid (4,5 g, 66 mmol) se přidá ke směsi 5-bromindol-3-karbaldehydu (14,7 g, 66 mmol, referenční příklad 74) a methanolu (100 ml). Po 1 hodině se přidá toluen (80 ml) a THF (30 ml) a reakční směs se koncentruje. Přidá se další toluen (80 ml) a reakční směs se opět azeotropuje. Směs se rozpustí v toluenu (200 ml) a přidá se thionylchlorid (12 ml, 165 mmol), přičemž dojde k mírně exotermní reakci. Reakční

směs se vloží do 70 °C lázně a zahřívá se 45 minut. Reakční směs se poté ochladí a azeotropuje se směsí CH_2Cl_2 a THF. Surová reakční směs se rozpustí ve směsi methanolu a CH_2Cl_2 , absorbuje se na silikagelu a extrahuje se s CH_2Cl_2 a získá se 11,4 g 5-bromindol-3-karbonitrilu. Analyticky čistý vzorek se získá rekrystalizací z toluenu (načervenalé jehličky) teploty tání 189 až 191 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,38 (bs, 1H), 8,30 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H); MS (EI) m/z 220 (M^+ , Br).

Referenční příklad 74

5-Bromindol-3-karbaldehyd

Oxychlorid fosforečný (10,5 ml, 112 mmol) se přidá pomalu (během 10 minut) k dimethylformamidu (15 ml) za chlazení ve vodní lázni. K tomuto roztoku se přidá během 15 minut roztok 5-bromindolu (15 g, 93 mmol) v dimethylformamidu (15 ml), přičemž dojde ke slabě exotermní reakci. Po 5 minutách se reakční směs vloží do 80 °C lázně a zahřívá se 10 minut. Reakční směs se mírně ochladí a přidá se voda (15 ml), přičemž dojde k intenzivní exotermní reakci. Reakční směs se zahřívá v lázni 90 °C po dobu 1,5 hodiny. Potom se ochladí a velmi pomalu se přidá k 0,4 N NaOH (500 ml) za vzniku hnědé sraženiny, která se filtruje, rozpustí se v EtOAc, suší (MgSO_4) a koncentruje se do načervenalé pevné látky. Filtrát po stání přes noc poskytuje další produkt, který se sebere a spojí s první dávkou a vznikne poločistý aldehyd (15,3 g), který se použije bez dalšího čištění. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (bs, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H).

Referenční příklad 75

terc. Butyl 4-(4-karboxyfenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboxylát

K roztoku terc. butyl 1,2,3,6-tetrahydro-4-[(trifluormethyl)-sulfonyloxy]pyridin-1-karboxylátu (2,63 g, 7,9 mmol, referenční příklad 76) v dimethoxyethanu (21 ml) se přidá 4-karboxybenzenboronová kyselina (1,44 g, 8,7 mmol), 2M vodný uhličitán sodný (17,4 ml) a chlorid litný (0,99 g, 24 mmol). Směs se odplyní a přidá se tetrakis(trifenylfosfin)palladium (450 mg, 0,4 mmol), reakce se opět odplyní a potom se zahřívá při zpětném toku 6 hodin. Reakční směs se odfiltruje a pevná látka se promyje EtOAc. Organická fáze se promyje 0,5 N HCl, suší se (MgSO_4), koncentruje a čistí se sloupcovou chromatografií (silikagel, 3% MeOH/ CH_2Cl_2 /0,1% HOAc) a získá se poločistý produkt. Tento materiál se trituruje etherem a malým množstvím CH_2Cl_2 a získá se 0,27 g sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: teplota tání 200 až 209 °C (rozklad); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,20 (bs, 1H), 4,15-4,00 (m, 2H), 3,66 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 1,50 (s, 9H); MS (iontové rozprašování) m/z 304 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Referenční příklad 76

terc. Butyl 1,2,3,6-tetrahydro-4-[(trifluormethyl)-sulfonyloxy]pyridin-1-karboxylát

Postupuje se podle metody, kterou popsali Wustrow a Wise, Synthesis 1991, 993. Roztok diizopropylaminu (4,2 g, 29 mmol) v THF (9 ml) se ochladí na -78 °C. Při teplotě -78 °C se přidá roztok n-butyllithia (11,2 ml, 2,5 M v hexanech) a reakční směs se zahřeje na 0 °C a znovu se ochladí na -78 °C. Potom se

přidá po kapkách (5 minut) roztok terc.butyl-4-oxopiperidin-1-karboxylátu (5,4 g 27 mmol) v THF (15 ml). Směs se míchá dalších 25 minut, přidá se roztok N-fenyltrifluormethan-sulfonimidu (10 g, 28 mmol) v THF (25 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Reakční směs se koncentruje, rozpustí se v CH_2Cl_2 a vlije se na suchý polštářek aluminy (350 g). Produkt se eluuje 10% EtOAc/petrolether (1 l) a koncentruje se a získá se 8 g sloučeniny uvedené v názvu jako nízkotající pevná látka: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5,77 (bs, 1H), 4,06-4,04 (m, 2H), 3,63 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,46-2,40 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Referenční příklad 77

terc.Butyl 5-[2-[4-(3-terc.butoxykarbonylaminoprop-1-ynyl)benzoylamino]ethyl]-3-karbamimidoylindol-1-karboxylát

terc.Butyl 5-[2-[4-(3-terc.butoxykarbonylaminoprop-1-ynyl)benzoylamino]ethyl]-3-thiokarbamoylindol-1-karboxylát (73 mg, 0,13 mmol, referenční příklad 78) se rozpustí v acetonu (75 ml) a přidá se methyljodid (5 ml). Tato směs se zahřívá při zpětném toku. Po 15 minutách se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a získá se žlutý zbytek. MS (iontové rozprašování) m/e 591 ($\text{M}+\text{H}^+$). Zbytek (80 mg, 0,13 mmol) se rozpustí v MeOH (15 ml) a přidá se octan amonný (0,5 g) a směs se zahřívá při zpětném toku 20 minut. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi CH_2Cl_2 a vodu. Vodná vrstva se extrahuje CH_2Cl_2 a spojené organické vrstvy se promyjí vodou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentrují se ve vakuu. Surový produkt se čistí HPLC s reverzními fázemi eluováním 30-70% / 15 minut a získá se 22 mg. MS (iontové rozprašování) m/z 560 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Referenční příklad 78

terc. Butyl 5-[2-[4-(3-terc.butoxykarbonylaminoprop-1-
inyl)benzoylamino]ethyl}-3-thiokarbamoylindol-1-karboxylát

terc. Butyl 5-[2-[4-(3-terc.butoxykarbonylaminoprop-1-
inyl)benzoylamino]ethyl}-3-kyanindol-1-karboxylát (80 mg, 0,15
mmol, referenční příklad 79) se rozpustí v pyridinu (20 ml) a
přidá se triethylamin (2 ml). Reakční směs se probublává po
dobu 5 minut sirovodík. Reakční směs se potom nechá stát při
teplotě místnosti přes noc. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu
a zbytek se rozpustí v CH_2Cl_2 , promyje se vodou a suší se nad
síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá
se 80 mg zbytku, který se použije bez dalšího čištění: ^1H NMR
(300 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (t, $J = 3,0$ Hz, 2H), 8,24 (s, 1H),
8,12-8,06 (m, 2H), 7,71-7,59 (m, 2H), 7,39-7,20 (m, 3H), 6,41
(bs, 1H), 4,89 (bs, 1H), 4,14 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,78 (q, J
 $= 6,4$ Hz, 2H), 3,05 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,66 (s, 9H), 1,46
(s, 9H).

Referenční příklad 79

terc. Butyl 5-[2-[4-(3-terc.butoxykarbonylaminoprop-1-
inyl)benzoylamino]ethyl}-3-kyanindol-1-karboxylát

K suspenzi terc.butyl (3-{4-[2-(3-kyan-1H-indol-5-
yl)ethylkarbamoyl]fenyl}prop-2-inyl)karbamátu (95 mg, 0,22
mmol, referenční příklad 64d) v acetonu (5 ml) se přidá di-
terc.butoxydikarbonát (47 mg, 0,22 mmol) a DMAP (0,9 mg, 8
mmol). Přidá se pyridin (1 ml) a směs se míchá při teplotě
místnosti přes noc. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek
se rozpustí v CH_2Cl_2 a promyje se vodou a potom se suší nad
síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá
se 88 mg pevného zbytku (75% výtěžek). ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3)
 δ 8,63 (bs, 1H), 8,11 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,72-7,57 (m, 2H),

7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 6,25 (bs, 1H), 4,84 (bs, 1H), 4,15 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,76 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,47 (s, 9H).

Referenční příklad 80

4-(3-terc.Butoxykarbonylaminoprop-1-ynyl)benzoová kyselina

Methyl 4-(3-terc.butoxykarbonylaminoprop-1-ynyl)benzoát (1,09 g, 38 mmol, referenční příklad 81) se rozpustí v MeOH (15 ml) a k tomuto roztoku se přidá NaOH (0,15 g, 38 mmol) rozpuštěný ve vodě (5 ml). Tato směs se zahřívá při zpětném toku. Po 5 hodinách se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a ke zbytku se přidá CH_2Cl_2 a 1N HCl. Organická vrstva se promyje 1N HCl, vodou a solankou a potom se suší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se pevná látka (0,60 g, 57% výtěžek). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) d 7,86 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 3,98 (s, 2H), 1,38 (s, 9H).

Referenční příklad 81

Methyl 4-(3-terc.butoxykarbonylaminoprop-1-ynyl)benzoát

Methyl-4-jodbenzoát (1,5 g, 5,7 mmol) a terc.butylprop-2-ynylkarbamát (0,89 g, 5,7 mmol, referenční příklad 82) se rozpustí v piperidinu (12 ml) a tento roztok se propláchně dusíkem. Přidá se jodid měďný (22 mg, 0,11 mmol) a dichlorbis(trifenylfosfin)palladium (40 mg, 0,57 mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 2 hodinách se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a zbytek se přidá k CH_2Cl_2 a promyje se 1N HCl, vodou a solankou a potom se suší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se čistí mžikovou chromatografií, eluováním s 20% směsí ethylacetát/hexan a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá pevná látka

(1,1 g, 67% výtěžek): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 7,98 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,79 (bs, 1H), 4,17 (d, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

Referenční příklad 82

terc. Butyl prop-2-ynylkarbamát

Propargylamin (10 g, 0,18 mol) se rozpustí v CH_2Cl_2 (40 ml) a ochladí se v ledové lázni. Potom se během 20 minut přidá di-terc. butyldikarbonát (40 g, 0,18 mmol) rozpuštěný v CH_2Cl_2 (60 ml). Chladicí lázeň se odstraní a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se použije bez dalšího čištění. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 4,75 (bs, 1H), 3,90 (d, 2H), 2,21 (t, 1H), 1,45 (s, 9H).

Referenční příklad 83

4-[2-(2-Dimethylaminoethylamino)pyrimidin-4-yl]benzoová kyselina

K roztoku 4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzoové kyseliny (234 mg, 1 mmol, referenční příklad 11g) v DMSO (2 ml) se přidá 2-(N,N-dimethylamino)ethylamin (291 ml, 2 mmol). Vzniklý roztok se zahřívá na 85 °C a míchá se při této teplotě 3,5 hodiny a potom se ochladí a koncentruje. Zbytek se čistí HPLC s reverzními fázemi a získá se 296 mg sloučeniny uvedené v názvu jako TFA sůl. ^1H NMR (CD_3OD) d 2,97 (s, 6H), 3,45 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,44 (d, $J = 5$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 286 (M^+).

Referenční příklad 84

4-[2-(2-Chlor)pyrimidin-4-yl]benzyl(terc.butyldimethylsilyl)-ether.

K ochlazenému (-78 °C) roztoku 4-brombenzyl terc.butyldimethylsilyletheru (3,0 g, 10 mmol, referenční příklad 16) v THF (30 ml) se přidá po kapkách n-buLi (4,08 ml, 2,5M v hexanech). Vzniklý roztok se míchá 10 minut a potom se přidá v jedné dávce roztok 2-chlorpyrimidinu (1,14 g, 10 mmol) v THF (30 ml). Tento roztok se zahřeje na -30 °C a míchá se 20 minut a potom se přidá roztok obsahující kyselinu octovou (600 ml, 10 mmol) a vodu (100 ml, 5,5 mmol) v THF (5 ml). Vzniklá směs se zahřeje na 0 °C a potom se přidá DDQ (2,27 g, 10 mmol) v THF (10 ml). Chladicí lázeň se odstraní a míchání pokračuje 10 minut. K této směsi se přidá NaOH (10 ml, 1M) a směs se potom rozdělí mezi ether a vodu. Etherová frakce se promyje solankou, suší se nad MgSO₄ a odbarvuje se s aktivním uhlím, filtruje se přes celit a filtrát se koncentruje. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 20% ethylacetátem v hexanech) a získá se 1,68 g sloučeniny uvedené v názvu jako olej, který krystalizuje stáním. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,04 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 4,70 (s, 2H), 7,45 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,50 (d, J = 5 Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 335 (M+H, CI).

Referenční příklad 85a

Ethyl 4-(1-[2-dimethylaminoethyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoát a ethyl 4-(6-[2-dimethylaminoethoxy]pyridin-3-yl)benzoát

K ochlazené (0 °C) kaši ethyl 4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoátu [0,500 g, 2,06 mmol, referenční příklad 36f]

v THF:DMF [30 ml, 5:1] se přidá 60% hydrid sodný [0,247 g, 6,18 mmol]. Po 10 minutách se přidá jodid draselný [2 mg] a hydrochlorid 2-dimethylaminoethylchloridu [Aldrich, 0,386 g, 2,68 mmol]) a směs se zahřívá na 50 °C. Po 20 hodinách se reakce pomalu přeruší vodou [15 ml] a extrahuje se CH₂Cl₂. Organické extrakty se spojí a koncentrují a potom se čistí HPLC (40 až 60% AcCN ve vodě s 0,1% TFA) a získá se 4-(1-[2-dimethylaminoethyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoát [0,337 g, 38,2% výtěžek] jako sůl TFA a ethyl 4-(6-[2-dimethylaminoethoxy]pyridin-3-yl)benzoát [0,110 g, 12,5% výtěžek] jako sůl TFA.

Pro ethyl 4-(1-[2-dimethylaminoethyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoát: ¹H NMR (CD₃OD): δ 1,40 (3H, t, J = 7,8 Hz), 3,03 (6H, s), 3,62 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,8 Hz), 4,49 (2H, t, J = 5,9 Hz), 6,72 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,0 Hz), 8,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,13 (1H, d, J = 3,0 Hz). MS (iontové rozprašování) m/z 315 (M+H)⁺.

Pro ethyl 4-(6-[2-dimethylaminoethoxy]pyridin-3-yl)benzoát: ¹H NMR (CD₃OD): δ 1,41 (3H, t, J = 8,1 Hz), 3,02 (6H, s), 3,64 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,39 (2H, q, J = 8,1 Hz), 4,74 (2H, t, J = 6,1 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 9,4 Hz, 2,5 Hz), 8,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,5 Hz). MS (iontové rozprašování) m/z 315 (M+H)⁺.

Referenční příklad 85b

Za použití v podstatě stejných podmínek jako v referenčním příkladu 85a, s výjimkou, že se použije terc.butylbromacetát jako alkylační činidlo se připraví ethyl 4-(1-terc.butoxy-

karbonylmethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoát. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,41 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,50 (9H, s), 4,40 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,64 (2H, s), 6,70 (1 H, d, $J = 9,5$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,50 (1H, s), 7,68 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 8,08 (2H, d, $J = 8,2$ Hz). MS (iontové rozprašování) m/z 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 302 ($\text{M}-\text{terc.Bu}$) $^+$.

Referenční příklad 85c

Za použití v podstatě stejných podmínek jako v referenčním příkladu 85a, s výjimkou, že se použije hydrochlorid 3-dimethylaminopropylchloridu jako alkylační činidlo se získá ethyl 4-[1-(3-dimethylaminopropyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl]benzoát. MS (iontové rozprašování) m/z 329 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ a ethyl 4-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]benzoát. MS (iontové rozprašování) m/z 329 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 85d

Za použití v podstatě stejných podmínek jako v referenčním příkladu 85a, s výjimkou že se použijí allyl 4-(2-oxo-2H-pyridin-5-yl)benzoát (referenční příklad 104) a terc.butylbromacetát jako substráty se připraví allyl 4-(1-[terc.butoxykarbonylmethyl]-2-oxo-2H-pyridin-5-yl)benzoát. MS (iontové rozprašování) m/z 370 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 86a

4-(3-Amino-[1,2,4]triazin-6-yl)benzoová kyselina a 4-(3-amino-[1,2,4]triazin-5-yl)benzoová kyselina

Vodný NaOH (1N, 8,2 ml, 8,2 mmol) se přidá k roztoku 2:1 směsi ethyl 4-(3-amino-[1,2,4]triazin-5-yl)benzoátu a ethyl 4-(3-amino-[1,2,4]triazin-6-yl)benzoátu (0,80 g, 3,3 mmol,

referenční příklad 87a) v MeOH (50 ml) a THF (100 ml). Směs se míchá při teplotě okolí 18 hodin, reakční směs se okyselí na pH 4 až 5 pomocí 2N HCl a částečně se odpaří. Vzniklá sraženina se sebere, promyje se vodou a suší se ve vakuu a získá se 4-(3-amino[1,2,4]triazin-6-yl)benzoová kyselina obsahující přibližně 10 % 4-(3-amino-[1,2,4]triazin-5-yl)benzoové kyseliny; výtěžek 0,23 g (32 %): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,10 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,27 (2H, d, 7,3 Hz), 9,26 (1H, s); MS, m/z (izomerní směs, iontové rozprašování) 235 $[(M+18)+H]^+$, 217 $(M+H)^+$. Dalším odpařením matečného louhu a filtrací vysrážené látky se získá 4-(3-amino[1,2,4]triazin-5-yl)benzoová kyselina, výtěžek 0,40 g (56 %): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,8-8,2 (4H, m), 8,95 (1H, s).

Referenční příklad 86b

4-(3-Oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazin-6-yl)benzoová kyselina

Za použití postupu popsaném v příkladu 86a, s výjimkou, že se směs ethyl 4-(3-amino-[1,2,4]triazin-5-yl)benzoátu a ethyl 4-(3-amino-[1,2,4]triazin-6-yl)benzoátu nahradí ethyl 4-(3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]triazin-6-yl)benzoátem (referenční příklad 87b) a získá se sloučenina uvedená v názvu: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,90 [(0,2H, d, $J = 4,9$ Hz), (hydrát)], 7,72 (0,80H, s), 8,05 (3,2H, s), 8,11 [(0,4H, d, $J = 7,7$ Hz), (hydrát)], 8,32 [(0,4H, d, $J = 7,7$ Hz), (hydrát)], 8,77 [(0,2H, s), (hydrát)].

Referenční příklad 86c

4-(5-Oxo-4,5-dihydro[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzoová kyselina

Použije se postup příkladu 86a, s výjimkou že se použije produkt z referenčního příkladu 89 a získá se sloučenina uvedená v názvu: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,93 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,12 (2H, d, $J = 7,3$ Hz).

Referenční příklad 87a

Ethyl 4-(3-amino-[1,2,4]triazin-5-yl)benzoát a ethyl 4-(3-amino[1,2,4] triazin-6-yl)benzoát

Použije se modifikace postupu, který popsal Loev, B. a Goodman, M.M. (Tetrahedron Lett., 1968, 789) s výjimkou, že se glykolhydrát nahradí 4-karboethoxyfenylglyoxalhydrátem a získá se přibližně 2:1 směs ethyl 4-(3-amino-[1,2,4]triazin-5-yl)benzoátu a ethyl 4-(3-amino[1,2,4]triazin-6-yl)benzoátu:

Pevný NaHCO_3 (0,79 g, 9,4 mmol) se přidá k roztoku aminoguanidinhydrochloridu (1 g, 4,7 mmol) ve vodě. Vzniklý roztok se potom přidá k roztoku 4-karboethoxyfenylglyoxalhydrátu (1 g, 4,7 mmol, referenční příklad 88). Reakční směs se míchá při teplotě okolí 72 hodin a sraženina se sebere, promyje vodou a suší. Surový produkt se filtruje přes polštářek silikagelu eluováním 4% CH_2Cl_2 v MeOH. Frakce obsahující pouze produkt se seberou a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s etherem a získá se 2:1 směs sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka; výtěžek 0,80 g (70 %): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,35 (3H, t), 4,35 (1,34H, q), 4,37 (0,66H, q), 7,38 (0,33H, s), 7,56 (0,67H, s), 8,08 (1,34H, d), 8,13 (0,67H, d), 8,18 (1,34H, d), 8,32 (0,67H, d), 8,89 (0,67, s), 9,28 (0,33H, s), MS, m/z (EI) 244 (M^+).

Regiochemicky čistý ethyl 4-(3-amino-[1,2,4]triazin-5-yl)benzoát se také připraví postupem, který popsal Lalezari

akol. (J. Het. Chem. 1969, 403) s výjimkou, že se acetofenon nahradí ethyl 4-acetylbenzoátem, usnadňující identifikaci struktur příslušných regioizomerů: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,35 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,35 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,56 (1H, s), 8,08 (2H, d, $J = 7, 5$ Hz), 8,18 (2H, d, $J = 7, 5$ Hz), 8,89 (1H, s); MS, m/z (iontové rozprašování) 263 $[(M+18) + H]^+$, 245 $(M + H)^+$.

Referenční příklad 87b

Ethyl 4-(3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]triazin-6-yl)benzoát

Použije se postup z referenčního příkladu 87a, s výjimkou že se aminoguanidinhydrochlorid nahradí semikarbazidhydrochloridem a získá se sloučenina uvedená v názvu: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,33 (3H, t, $J = 4,6$ Hz), 4,38 (2H, q, $J = 4,6$ Hz), 7,74 (1H, s), 8,10 (4H, s), 11,12 (1H, s); MS, m/z (EI) 264 $[(M+18) + H]^+$, 246 $(M + H)^+$.

Referenční příklad 88

4-Karboethoxyfenylglyoxalhydrát

Sloučenina uvedená v názvu se připraví za použití modifikací Org. Syn. preparation (vol. 2, 509) a náhradou acetofenonu 4-acetylbenzoátem:

Oxid seleničitý (2,8 g, 0,026 mol) se přidá k roztoku ethyl 4-acetylbenzoátu (5 g, 0,026 mol) v dioxanu (30 ml) a vodě (1 ml). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 18 hodin, ochladí se na teplotu okolí a filtruje se přes polštářek celitu k odstranění vysráženého selenu. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se filtruje ve vakuu přes polštářek celitu eluováním postupně 33% a 50% hexany v ethylacetátu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako

chromatograficky čistý žlutý olej; výtěžek 4,8 g (87 %). Vzorek se dále čistí triturací s etherem a získá se bílá pevná látka: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,32 (3H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,35 (2H, q, $J = 6,3$ Hz), 5,67 (1H, t, $J = 5,9$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,08 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 8,17 (2H, d, $J = 7,1$ Hz).

Referenční příklad 89

Methyl 4-(5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]oxaidiazol-3-yl)benzoát

Ethylchlorformiát (0,23 ml, 0,26 g, 2 mmol) se přidá při teplotě okolí k roztoku 4-(karbomethoxy)benzaldehydamidoximu (0,38 g, 2 mmol, referenční příklad 90) v pyridinu (10 ml). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se vlije do vody a částečně se odpaří dokud se nezačne tvořit sraženina. Pevné látky se seberou, promyjí se vodou, suší se na vzduchu a ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá pevná látka; výtěžek 0,25 g (57 %); ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$) δ 3,95 (3H, s), 7,73 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,13 (2H, d, $J = 8,0$ Hz); MS, m/z (EI) 220 (M^+).

Referenční příklad 90

4-(Karbomethoxy)benzaldehydamidoxim

Plynný chlor se probublává přes roztok 4-(karbomethoxy)benzaldehydoximu (2,7 g, 0,015 mol, referenční příklad 91) v CHCl_3 při teplotě 0 °C. Reakční směs se zbarví do zelena a vysráží se. Probublávání pokračuje dokud se reakční směs nestane homogenní, kdy se probublávání zastaví a nádoba se utěsní. Směs se míchá další ½ hodiny při teplotě okolí a reakční směs se probublává dusíkem, aby se odstranil přebytek chloru. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v EtOH (100 ml), ke kterému se přidá NH_3 v MeOH (7M, 11 ml, 110 mmol).

Směs se míchá 1 hodinu při teplotě okolí, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se vakuově filtruje přes polštářek silikagelu eluováním 4% MeOH v CH₂Cl₂. Frakce obsahující pouze produkt se spojí a koncentrují. Zbytek se trituruje s etherem a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá pevná látka; výtěžek 0,69 g (24 %): ¹H NMR (CDCl₃/DMSO-d₆) 3,92 (3H, s), 5,24 (2H, s), 7,77 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,02 (2H, d, J = 9,1 Hz), 9,68 (1 H, s); MS, m/z (iontové rozprašování) 195 (M + H)⁺.

Referenční příklad 91

4-(Karbomethoxy)benzaldehydoxid

Ethoxid sodný (2,9 g, 0,43 mmol) se přidá k roztoku hydroxylaminhydrochloridu (3,3 g, 0,048 mol) v EtOH (100 ml). Směs se filtruje k odstranění vysráženého NaCl a při okolní teplotě se přidá 4-(karbomethoxy)benzaldehyd. Směs se míchá při této teplotě 18 hodin, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se trituruje s vodou a sušením na vzduchu se získá bílá pevná látka; výtěžek 5,3 g (99 %): MS (EI) m/z 180 (M + H)⁺.

Referenční příklad 92a

4-[2-(Morpholin-4-ylethylamino)pyrimidin-4-yl]benzoová kyselina

K roztoku 4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzoové kyseliny (234 mg, 1 mmol, referenční příklad 11g) v DMF (nebo DMSO) (3 ml) se přidá 2-(morfolin-4-yl)ethylamin (275 µl, 2,1 mmol). Vzniklá směs se zahřívá a míchá při teplotě 80 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs se potom koncentruje pod proudem dusíku a zbytek se čistí HPLC s reverzními fázemi a získá se 166 mg sloučeniny uvedené v názvu. ¹H NMR (DMSO-d₆) 3,18 (m, 2H), 3,40 (m, 2H),

3,50-3,80 (m, 6H), 3,97 (m, 2H) 7,33 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,53 (bt, 1H), 8,07 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,25 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,49 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 9,70 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 329 (M+H)⁺.

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním případě 92a, s výjimkou, že se použije citovaný amin místo 2-(morfolin-4-yl)ethylaminu se připraví následující sloučeniny:

Referenční příklad 92b

4-[2-(3-Dimethylaminopropylamino)pyrimidin-4-yl]benzoová kyselina

Použije se 3-dimethylaminopropylamin. ¹H NMR (CD₃OD) 2,1 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 3,28 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,65 (bm, 2H), 7,33 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,24 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,40 (d, $J = 5$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 301 (M+H)⁺.

Referenční příklad 92c

4-[2-(2-Dimethylaminoethylmethyamin)pyrimidin-4-yl]benzoová kyselina

Použije se 2-(dimethylaminoethyl)methyamin. ¹H NMR (CD₃OD) 3,0 (s, 6H), 3,31 (s, 3H), 3,50 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,22 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,49 (d, $J = 5$ Hz, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 301 (M+H)⁺.

Referenční příklad 92d

2-[(4-{4-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}-pyrimidin-2-yl)methylamino]ethansulfonová kyselina

Použijí se 2-methylaminoethyl sulfonová kyselina a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty.

Referenční příklad 92e

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[methyl-(2(S),3(R),4(R),5(R),6-pentahydroxyhexyl)amino]pyrimidin-4-yl}benzamid

Použijí se N-methyl-(2(S),3(R),4(R),5(R),6-pentahydroxyhexyl)amin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty.

Referenční příklad 92f

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[methyl-(2(S),3(R),4(S),5(R),6-pentahydroxyhexyl)amino]pyrimidin-4-yl}benzamid

Použijí se N-methyl-(2(S),3(R),4(S),5(R),6-pentahydroxyhexyl)-amin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty.

Referenční příklad 92g

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxy-1-hydroxy-methylethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 2-hydroxy-1-hydroxymethyl)ethylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1 az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 457 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 92h

2-[(4-{4-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}-pyrimidin-2-yl)methylaminoethansulfonová kyselina

Použijí se 2-(N-methylamino)ethansulfonová kyselina a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty.

Referenční příklad 92i

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-imidazol-1-ylpropylamin)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 3-imidazol-1-ylpropylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty.

Referenční příklad 92j

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[(2-diethylaminoethyl)methylamino]pyrimidin-4-yl}benzamid

Použijí se 2-(diethylamino)ethylmethylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty.

Referenční příklad 92k

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-diizopropyl-aminoethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 2-(diizopropylamino)ethylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty.

Referenční příklad 92l

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dibutylamino-ethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 2-(dibutylamino)ethylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty.

Referenční příklad 92m

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-morfolin-4-yl-propylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 3-(morpholin-4-yl)propylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty.

Referenční příklad 92n

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-diethylamino-propylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 3-(diethylamino)propylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty.

Referenční příklad 92p

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-piperidin-1-yl-propylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 3-(piperidin-1-yl)propylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty.

Referenční příklad 92q

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-{[2-(ethylmethyl-amino)ethyl]methylamino}pyrimidin-4-yl)benzamid

Použijí se [2-(ethylmethylamino)ethyl]methylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty.

Referenční příklad 92r

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-dimethylamino-pentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 5-dimethylaminopentylamin (referenční příklad 93a) a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 496 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 92s

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-morfolin-4-yl-pentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid.

Použijí se 5-(morfolin-4-yl)pentylamin (referenční příklad 93b) a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 538 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 92t

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-piperidin-1-yl-pentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 5-(piperidin-1-yl)pentylamin (referenční příklad 93c) a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 536 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 92u

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-pyrrolidin-1-yl-pentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 5-(pyrrolidin-1-yl)pentylamin (referenční příklad 93d) a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 522 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 92v

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se N-methylpiperazin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 466 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 92w

4-[(4-{4-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}-pyrimidin-2-yl)methylamino]butanová kyselina

Použijí se 4-(methylamino)butanová kyselina a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 483 (M+H)⁺.

Referenční příklad 92x

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se trifluoroethanol a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 466 (M+H)⁺.

Referenční příklad 92y

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)benzamid

Použijí se pyrrolidin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 437 (M+H)⁺.

Referenční příklad 92z

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 2-(hydroxymethyl)pyrrolidin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlor-pyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 467 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 92aa

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(karbamoylmethyl-N-methylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se N-methylglycinamid a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 454 $(M+H)^+$

Referenční příklad 92ab

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-pyrrolidin-1-ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 6-pyrrolidin-1-ylhexylamin (referenční příklad 93e) a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 536 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 92ac

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-piperidin-1-ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 6-piperidin-1-ylhexylamin (referenční příklad 93f) a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS

(iontové rozprašování) m/z 550 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 92ad

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-piperidin-1-ylbutylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 4-piperidin-1-ylbutylamin (referenční příklad 93g) a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 522 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 92ae

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-diethylaminobutylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 4-diethylaminobutylamin (referenční příklad 93h) a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 510 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 92af

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-morfolin-4-ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 6-morfolin-4-ylhexylamin (referenční příklad 93i) a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 552 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 92ag

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-dimethylamino-hexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid.

Použijí se 6-(dimethylamino)hexylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 510 (M+H)⁺.

Referenční příklad 92ah

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-dimethylamino-butylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 4-(dimethylamino)butylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 482 (M+H)⁺.

Referenční příklad 92ai

4-[2-(Bicyklo[2.2.1]hept-2-ylamino)pyrimidin-4-yl]-N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

Použijí se bicyklo[2.2.1]hept-2-ylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 477 (M+H)⁺.

Referenční příklad 92aj

Amid 1-(4-{4-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]-fenyl}pyrimidin-2-yl)pyrrolidin-2-karboxylové kyseliny

Použijí se amid pyrrolidin-2-karboxylové kyseliny a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 480 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 92ak

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[(2-hydroxyethyl)-N-methylamino]pyrimidin-4-yl}benzamid.

Použijí se (2-hydroxyethyl)-N-methylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 441 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 92al

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl)benzamid

Použijí se morfolin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. ¹H NMR (DMSO) δ 2,98 (bt, 2H, J = 7 Hz), 3,56 (m, 2H), 3,70 (bs, 4H), 3,79 (bs, 4H), 7,18 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 5 Hz), 7,49 (m, 2H), 7,94 (d, 2H, J = 8 Hz), 8,22 (m, 3H), 8,50 (d, 1H, J = 5 Hz), 8,74 (bt, 1H), 12,20 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 453 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 92am

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(cyklopropylmethyl-amino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se cyklopropylmethylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlor-pyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. ^1H NMR (DMSO) δ 0,26 (m, 2H), 0,44 (m, 2H), 3,00 (bt, 2H, $J = 7$ Hz), 3,25 (bs, 2H), 3,56 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,36 (bt, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,94 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,29 (m, 3H), 8,38 (d, 1 H, $J = 5$ Hz), 8,69 (bt, 1H), 12,15 (bs, 1 H). MS (iontové rozprašování) m/z 437 ($M+H$) $^+$.

Referenční příklad 92an

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-[(2-methoxyethyl)-methylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se (2-methoxyethyl)methylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. ^1H NMR (DMSO) δ 2,98 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,22 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,58 (m, 4H), 3,85 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,93 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,20 (m, 3H), 8,45 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,69 (bt, 1H), 12,13 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 455 ($M+H$) $^+$.

Referenční příklad 92ap

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)-pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 3-hydroxypropylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. ^1H NMR (DMSO) δ 1,73 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,98 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,40 (m, 2H), 4,48 (bs, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,92 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,18 (m, 3H), 8,37 (bd, 1H, $J = 5$ Hz), 8,68 (bt, 1H), 12,12 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 441 ($M+H$) $^+$.

Referenční příklad 92aq

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxyethyl)-propylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se (2-hydroxyethyl)propylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. ^1H NMR (DMSO) δ 0,90 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,63 (bd, 2H), 2,98 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,63 (m, 8H), 4,73 (t, 1H, J = 5 Hz), 7,19 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,92 (d, 2H, J = 8 Hz), 8,19 (m, 3H), 8,43 (d, 1H, J = 5 Hz), 8,67 (bt, 1H), 12,11 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 469 ($M+H$) $^+$.

Referenční příklad 92ar

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-piperidin-1-ylpyrimidin-4-yl)benzamid

Použijí se piperidin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. ^1H NMR (DMSO) δ 1,6 (m, 6H), 2,98 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,84 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,93 (d, 2H, J = 8 Hz), 8,20 (m, 3H), 8,44 (d, 1H, J = 5 Hz), 8,69 (bt, 1H), 12,14 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 451 ($M+H$) $^+$.

Referenční příklad 92as

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(ethylmethyldamino)-pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se ethylmethyldamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. ^1H NMR (DMSO) δ 1,15 (t, 3H, J = 7 Hz), 2,99 (bt, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,73 (m, 2H),

7,20 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,94 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 8,20 (m, 3H), 8,44 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,69 (bs, 1H), 12,14 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 425 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 92at

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 4-hydroxypiperidin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty ¹H NMR (DMSO) δ 1,36 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,98 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,34 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,76 (bs, 1H), 4,39 (bd, 2H), 4,75 (bs, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,92 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,20 (m, 3H), 8,45 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,67 (bt, 1H), 12,12 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 467 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 92au

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2,3-dihydroxypropyl-amino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 2,3-dihydroxypropylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 457 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 92av

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-[(2,3-dihydroxypropyl)-methylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 2,3-dihydroxypropylmethylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 471 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 92aw

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-((s)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se (s)-2-methoxymethylpyrrolidin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 481 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 92ax

terc. Butylester 4-[4-[4-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl]pyrimidin-2-yl]piperazin-1-karboxylové kyseliny

Použijí se terc. butylester piperazin-1-karboxylové kyseliny a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1 az) jako substráty. 1H NMR (DMSO) δ 1,44 (s, 9H), 2,98 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,45 (bs, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,83 (bs, 4H), 7,18 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,51 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,22 (m, 3H), 8,49 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,70 (bt, 1H), 12,12 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 552 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 92ay

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)ethylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)ethylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. ^1H NMR (DMSO) δ 2,96 (bt, 2H), 3,24 (m, 4H), 3,47 (m, 6H), 6,26 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,27 (bt, 1H, $J = 5$ Hz), 7,48 (m, 2H), 7,91 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,19 (m, 3H), 8,36 (bd, 1H), 8,67 (t, 1H, $J = 5$ Hz), 12,10 (bs, 1 H). MS (iontové rozprašování) m/z 495 ($M+H$) $^+$.

Referenční příklad 92az

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-methoxypropyl-amino)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 3-methoxypropylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. ^1H NMR (DMSO) δ 1,81 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,41 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,28 (bs, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,18 (m, 3H), 8,38 (bs, 1H), 8,68 (bs, 1H), 12,13 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 455 ($M+H$) $^+$.

Referenční příklad 92aaa

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxyethylamino)-pyrimidin-4-yl]benzamid

Použijí se 2-hydroxyethylamin a N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzamid (referenční příklad 1az) jako substráty. ^1H NMR (DMSO) δ 2,98 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,44 (bs, 2H), 3,55 (m, 4H), 4,70 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,17 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,92 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8,18 (m, 3H), 8,38 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,68 (bt, 1H), 12,12 (bs, 1H). MS (iontové rozprašování) m/z 427 ($M+H$) $^+$.

Referenční příklad 92aab

4-(2-Dimethylaminopyrimidin-4-yl)benzoová kyselina

Použijí se dimethylamin a 4-[2-chlorpyrimidin-4-yl]benzoová kyselina jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 244 (M+H)⁺.

Referenční příklad 93a

5-Dimethylaminopentylamin

K ochlazenému (0 °C) roztoku lithiualuminiumhydridu (8 ml, 0,5M v etheru) se přidá pomalu roztok 5-(dimethylamino)-pentannitrilu (126 mg, referenční příklad 94a) v etheru (1 ml). Po skončeném přidání se chladicí lázeň odstaví a míchání pokračuje 2 hodiny. Reakční směs se potom ochladí na 0 °C a reakce se zastaví tak, že se přidává po kapkách voda (160 ml), roztok hydroxidu sodného (160 ml, 5M) a další část vody (160 ml). Vzniklá směs se filtruje přes celit a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a získá se olej, který se použije bez dalšího čištění.

Následující sloučeniny se připraví za použití v podstatě stejného postupu jak se používá v referenčním příkladu 93a, s výjimkou, že se použije uváděný nitril místo 5-(dimethylamino)pentannitrilu.

Referenční příklad 93b

5-(Morfolin-4-yl)pentylamin

Použije se 5-(morfolino-4-yl)pentannitril (referenční příklad 94b) jako substrát.

Referenční příklad 93c

5-(Piperidin-1-yl)pentylamin

Použije se 5-(piperidin-1-yl)pentannitril (referenční příklad 94c) jako substrát.

Referenční příklad 93d

5-(Pyrrolidin-1-yl)pentylamin

Použije se 5-(pyrrolidin-1-yl)pentannitril (referenční příklad 94d) jako substrát.

Referenční příklad 93e

6-Pyrrolidin-1-ylhexylamin

Použije se 6-pyrrolidin-1-ylhexannitril (referenční příklad 94e) jako substrát. MS (iontové rozprašování) m/z 171 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 93f

6-Piperidin-1-ylhexylamin

Použije se 6-piperidin-1-ylhexannitril (referenční příklad 94f) jako substrát. MS (iontové rozprašování) m/z 185 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 93g

4-Piperidin-1-ylbutylamin

Použije se 4-piperidin-1-ylbutannitril (referenční příklad 94g) jako substrát. MS (iontové rozprašování) m/z 157 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 93h

4-(Diethylamino)butylamin

Použije se 4-(diethylamino)butannitril (referenční příklad 94h) jako substrát. MS (iontové rozprašování) m/z 145 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 93i

6-Morfolin-4-ylhexylamin

Použije se 6-morfolin-4-ylhexannitril (referenční příklad 94i) jako substrát. MS (iontové rozprašování) m/z 187 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 94a

5-(Dimethylamino)pentannitril

Směs dimethylaminu (4 ml, 40% ve vodě) a 5-brompentanitridu (2,3 ml, 20 mmol) se míchá 24 hodin. Vzniklá reakční směs se zředí roztokem hydroxidu sodného (10 ml, 5M) a extrahuje se etherem. Etherový extrakt se suší nad K_2CO_3 a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se olej (1,5 g), který se použije bez dalšího čištění.

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 94a, s výjimkou, že se použije roztok citovaného aminu (2 ekv.) v benzenu (4 ml) místo dimethylaminu ve vodě. se připraví následující sloučeniny.

Referenční příklad 94b

5-(Morfolino-4-yl)pentannitril

Použije se morfolin jako substrát a získá se 3,5 g oleje.

Referenční příklad 94c

5-(Piperidin-1-yl)pentannitril

Použije se piperidin jako substrát a získá se 3,29 g oleje.

Referenční příklad 94d

5-(Pyrrolidin-1-yl)pentannitril

Použije se (pyrrolidin-1-yl)pentannitril jako substrát a získá se 3,32 g oleje.

Referenční příklad 94e

6-Pyrrolidinohexannitril

Použijí se pyrrolidin a 6-chlorhexannitril jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 167 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 94f

6-Piperidin-1-ylhexannitril

Použijí se piperidine a 6-chlorhexannitril jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 181 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 94g

4-Piperidin-1-ylbutannitril

Použijí se piperidin a 4-chlorbutannitril jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 153.

Referenční příklad 94h

4-(Diethylamino)butannitril

Použijí se diethylamin a 4-chlorbutannitril jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 141.

Referenční příklad 94i

6-Morfolin-4-ylhexannitril

Použijí se morfolin a 6-chlorhexannitril jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 183.

Referenční příklad 95

Methylester 4-(2-oxohexahydropyrimidin-5-yl)benzoové kyseliny

K roztoku methylesteru 4-(2-oxopyrimidin-5-yl)benzoové kyseliny (761 mg, 3,3 mmol, referenční příklad 19c) v DMF (20 ml) a methanolu (5 ml) se přidá Pd na uhlí (250 mg, 10% hmotn./hmotn.). Vzniklá směs se míchá pod atmosférou plynného vodíku 3 hodiny. Tato směs se potom propláchne plynným dusíkem a filtruje se přes celit. Filtrát se koncentruje a zbytek se čistí mžikovou chroamtografií (eluování 5% methanolem v dichlormethanu) a získá se sloučenina uvedená v názvu (421 mg) jako bílá pevná látka. ^1H NMR (CD_3OD) 3,28 (m, 1H), 3,47

(d, $J = 7$ Hz, 4H), 3,90 (s, 3H), 7,44 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 8$ Hz, 2H).

Referenční příklad 96

4-(2-Oxopyrimidin-5-yl)benzaldehyd

K roztoku dimethylketalu 4-(2-[terc.butyldifenylsilyl-oxy]pyrimidin-5-yl)benzaldehydu (2,28 g, 4,7 mmol, referenční příklad 97a) v THF (10 ml) se přidá kyselina chlorovodíková (10 ml, 2M). Vzniklá směs se míchá 1 hodinu. Tato směs se koncentruje za sníženého tlaku na okolo polovinu objemu. Pevná látka se filtruje a potom se promyje vodou a etherem a získá se sloučenina uvedená v názvu (1,1 g) jako bílá pevná látka. ^1H NMR (DMSO) δ 7,88 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,95 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,79 (s, 2H), 9,99 (s, 1H).

Referenční příklad 97a

Dimethylketal 4-(2-[terc.butyldifenylsilyloxy]pyrimidin-5-yl)benzaldehydu

K ochlazenému (-78 °C) roztoku dimethylketalu 4-brombenzaldehydu (2,31 g, 10 mmol) v THF (30 ml) se přidá po kapkách *n*-butyllithium v (4,4 ml, 2,5M v hexanech). Po skončení přidávání se reakční směs míchá 5 minut a potom se přidá roztok ZnCl_2 (20 ml, 0,5M v THF). Studená lázeň se odstaví a míchání pokračuje 5 minut a potom se přidá roztok obsahující 5-brom-(2-[terc.butyldifenylsilyloxy]pyrimidin (4,13 g, 10 mmol) a $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (1,1 g, 1 mmol) v THF (20 ml). Směs se zahřeje na 60 °C a míchá se při této teplotě 2 hodiny. Vzniklý roztok se ochladí na teplotu místnosti, zředí se etherem, promyje se postupně 5% vodným amoniakem, vodou a solankou,

suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 10% ethylacetátem, 10% dichlormethanem v hexanech) a získá se 2,28 g sloučeniny uvedené v názvu jako olej. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,18 (s, 9H), 3,35 (s, 6H), 5,44 (s, 1H), 7,38 (m, 6H), 7,44 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,8 (m, 4H), 8,59 (s, 2H).

Referenční příklad 97b

4-(3-Methoxykarbonylfenyl)benzaldehyd

Použije se v podstatě stejný postup jako v referenčním příkladu 97a, s výjimkou že se použije methyl-3-brombenzoát jako substrát místo 5-brom-(2-[terc.butyldifenylsilyl-oxy]pyrimidinu a použije se následující modifikované zpracování: Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs zředí ethylacetátem a promyje se kyselinou chlorovodíkovou (2M), potom solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování s 20% ethylacetátem / 5% dichlormethanem v hexanech a získá se sloučenina uvedená v názvu jako žlutá pevná látka. MS (EI) m/z 240 (M) $^+$.

Referenční příklad 97c

4-(2-Methoxykarbonylfenyl)benzaldehyd

Použije se v podstatě stejný postup jako v referenčním příkladu 97b, s výjimkou, že se použije methyl-2-jodbenzoát jako substrát místo methyl-3-brombenzoátu. MS (EI) m/z 240 (M) $^+$.

Referenční příklad 98

Methylester 4-(1,3-dimethyl-2-oxohexahydropyrimidin-5-yl)benzoové kyseliny

K ochlazené (0 °C) suspenzi disperze hydridu sodného (60% v minerálním oleji) (88 mg, 2,2 mmol) v THF (3 ml) se přidá roztok obsahující methylester 4-(2-oxo-hexahydropyrimidin-5-yl)benzoové kyseliny (236 mg, 1 mmol, referenční příklad 95) a methyljodid (300 µl, 5 mmol) v DMF (4 ml). Vzniklá směs se míchá 16 hodin, potom se reakce zastaví vodou, zředí se diethylacetátem, promyje se vodou a solankou, suší se nad MgSO₄ a koncentrací ze získá sloučenina uvedená v názvu (255 mg) jako nahnědlá pevná látka. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,98 (s, 6H), 3,37-3,53 (m, 5H), 3,93 (s, 3H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 263 (M+H)⁺.

Referenční příklad 99a

4'-{[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} 3-[(2-methoxyethyl)amid] bifenyl-3,4'-dikarboxylové kyseliny

K roztoku 4'-{[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amidu} bifenyl-3,4'-dikarboxylové kyseliny (102 mg, 0,25 mmol, referenční příklad 17h) ve směsi dichlormethan / DMF (3:1, 1 ml celkový objem) se přidá TBTU (88 mg, 0,27 mmol) a diizopropylethylmin (48 ml, 0,28 mmol). Vzniklý roztok se míchá 2 minuty a potom se přidá další část diizopropylethylaminu (48 ml) a 2-methoxyethylaminu (44 ml). Tento roztok se míchá 35 minut a potom se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se suspenduje v dichlormethanu a filtruje se. Pevná látka se promyje směsí dichlormethan / methanol (3:1) a potom se suší ve vakuu a získá se 121 mg sloučeniny uvedené v názvu. MS (iontové rozprašování) m/z 467 (M+H)⁺.

Referenční příklad 99b

[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 3'-(morfolin-4-karbonyl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny

Použije se v podstatě stejný postup jako v referenčním příkladu 99a, s výjimkou, že se použije morfolin jako substrát místo 2-methoxyethylaminu. MS (iontové rozprašování) m/z 479 (M+H)⁺.

Referenční příklad 99c

4'-{[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} 3-[(2-morfolin-4-yl-ethyl)amid] bifenyl-3,4'-dikarboxylové kyseliny

Použije se v podstatě stejný postup jako v referenčním příkladu 99a, s výjimkou, že se použije 2-morfolin-4-yl)ethylamin jako substrát místo 2-methoxyethylaminu. MS (iontové rozprašování) m/z 522 (M+H)⁺.

Referenční příklad 99d

4'-{[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} 2-[(3-diethylamino-propyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny

Použije se v podstatě stejný postup jako v referenčním příkladu 99a, s výjimkou, že se použijí 3-(diethylamino)-propylamin a 4'-{[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny (referenční příklad 17i) jako substráty (iontové rozprašování) m/z 522 (M+H)⁺.

Referenční příklad 99e

4'-{[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} 2-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny

Použije se v podstatě stejný postup jako v referenčním příkladu 99a, s výjimkou, že se použijí 3-(morfolin-4-yl)propylamin a 4'-{[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny (referenční příklad 17i) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 536 (M+H)⁺.

Referenční příklad 99f

4'-{[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} 2-[(3-piperidin-1-yl-propyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny

Použije se v podstatě stejný postup jako v referenčním příkladu 99a, s výjimkou, že se použijí 3-piperidin-1-yl)propylamin a 4'-{[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny (referenční příklad 17i) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z (M+H)⁺.

Referenční příklad 99g

4'-{[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} 2-[(4-dimethylaminobutyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny

Použije se v podstatě stejný postup jako v referenčním příkladu 99a, s výjimkou, že se použijí 4-(dimethylamino)-butylamin a 4'-{[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny (referenční příklad 17i) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 508 (M+H)⁺.

Referenční příklad 99h

4'-{[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} 2-[(2,3-dihydroxypropyl)methylamid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny

Použije se v podstatě stejný postup jako v referenčním příkladu 99a, s výjimkou, že se použijí (2,3-dihydroxypropyl)-methylamin a 4'-{[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny (referenční příklad 17i) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 497 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 99i

4'-{[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} 2-[(2,3-dihydroxypropyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny

Použije se v podstatě stejný postup jako v referenčním příkladu 99a, s výjimkou, že se použijí 2,3-dihydroxypropylamin a 4'-{[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]amid} bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny (referenční příklad 17i) jako substráty. MS (iontové rozprašování) m/z 497 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 100a

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-methoxyethoxy)-pyrimidin-4-yl]benzamid

K roztoku 2-methoxyethanolu (0,118 ml, 1,50 mmol) v DMSO (5 ml) se přidá hydrid sodný (Aldrich, 60% disperze, 0,0720 g, 1,80 mmol) a poté následuje míchání dokud se uvolňuje vodík (cca 15 minut). Jeden ml tohoto alkoxidového zásobního roztoku se přidá k N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-chloropyrimidin-4-yl]benzamidu (0,147 g, 0,249 mmol, referenční příklad 1az) a následuje zahřívání na 60 °C. Po dvou hodinách se přidá další 0,5 ml alkoxidového zásobního roztoku. Po dvou hodinách se reakce zastaví vodou (40 ml) a vzniklá sraženina se sebere filtrací. Sraženina se promyje vodou a CH₂Cl₂ a sušením ve vakuu se získá produkt jako bílá pevná látka. MS (iontové rozprašování) m/z 442 ($M+H$)⁺.

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 100a, s výjimkou, že se použije citovaný alkohol místo 2-methoxyethanolu se připraví následující sloučeniny

Referenční příklad 100b

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(1-karbamoylethoxy)-pyrimidin-4-yl]benzamid

Použije se 2-hydroxypropionamid jako substrát. MS (iontové rozprašování) m/z 455 (M+H)⁺.

Referenční příklad 100c

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-dimethylamino-hexyloxy)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použije se 6-dimethylaminohexanol jako substrát. MS (iontové rozprašování) m/z 511 (M+H)⁺.

Referenční příklad 100d

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-oxopiperidin-3-yloxy)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použije se 2-hydroxyvalerolaktam jako substrát. MS (iontové rozprašování) m/z 481 (M+H)⁺.

Referenční příklad 100e

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použije se 2-(pyrrolidin-1-yl)ethanol jako substrát. MS (iontové rozprašování) m/z 481 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 100f

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dimethylaminoethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid

Použije se 2-(dimethylamino)ethanol jako substrát. MS (iontové rozprašování) m/z 455 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 101a

4-(3-[2-Dimethylaminoethoxy]fenyl)benzoová kyselina

Roztok 3-(2-dimethylaminoethoxy)fenyljodidu (0,495 g, 1,70 mmol), 4-karboxybenzenboronové kyseliny (Lancaster, 0,282 g, 1,70 mmol) a uhličitanu sodného (0,360 g, 3,40 mmol) ve směsi vody a AcCN 1:1 (20 ml) se míchá ve vakuu 5 minut a potom se přidá tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (0,170 g). Reakční směs se zahřívá na 90 °C po dobu tří hodin a potom se katalyzátor odfiltruje přes celit. Filtrát se koncentruje při mírných podmínkách k odstranění AcCN a vzniklý vodný roztok se okyselí 2N HCl a čistí se HPLC a získá se 0,462 g sloučeniny uvedené v názvu jako TFA sůl. MS (iontové rozprašování) m/z 286 $(M+H)^+$.

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 101a, s výjimkou, že se použije specifikovaný arylhalogenid místo 3-(2-dimethylaminoethoxy)fenyljodidu se připraví následující sloučeniny.

Referenční příklad 101b

4-(1-Oxypyridin-2-yl)benzoová kyselina

Použije se 2-brompyridin-N-oxid. MS (iontové rozprašování) m/z 216 (M+H)⁺.

Referenční příklad 101c

4-(2-[2-Dimethylaminoethoxy]fenyl)benzoová kyselina

Použije se 2-(2-dimethylaminoethoxy)fenyljodid jako substrát. MS (iontové rozprašování) m/z 286 (M+H)⁺.

Referenční příklad 101d

4-(2-[3-Dimethylaminopropoxy]fenyl)benzoová kyselina

Použije se 2-[3-dimethylaminopropoxy]fenyljodid jako substrát. MS (iontové rozprašování) m/z 300 (M+H)⁺.

Referenční příklad 101e

4-(3-[3-Dimethylaminopropoxy]fenyl)benzoová kyselina

Použije se 3-[3-dimethylaminopropoxy]fenyljodid jako substrát. MS (iontové rozprašování) m/z 300 (M+H)⁺.

Referenční příklad 101f

4-(1-Oxypyridin-3-yl)benzoová kyselina

Použije se 3-brompyridin-N-oxide jako substrát.

Referenční příklad 102a

terc. Butylester 4-[[4-(4-methoxykarbonylfenyl)pyridin-2-ylmethyl]karbamoyl]piperidin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku mono-terc.butylesteru piperidin-1,4-dikarboxylové kyseliny (275 mg, 1,2 mmol) v CH_2Cl_2 (2 ml) se přidá diizopropylethylamin (0,23 ml, 1,32 mmol). Vzniklý roztok se míchá 5 minut a potom se přidá TBTU (337 mg, 1,26 mmol) a směs se míchá 20 minut. K reakční směsi se přidá roztok trifluoroctové soli methylesteru 4-(2-aminomethylpyridin-4-yl)benzoové kyseliny (0,192 ml, 1,1 mmol) v CH_2Cl_2 (2 ml). Reakční směs se míchá 45 minut a potom se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 40% ethylacetátem / 10% methanol / hexany) a získá se 455 mg produktu jako bílá pěna. MS (iontové rozprašování) m/z 454 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Referenční příklad 102b

Za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 102a, s výjimkou, že se použije kyselina octová jako substrát místo terc.butylesteru piperidin-1,4-dikarboxylové kyseliny se připraví methylester 4-[2-(acetylaminomethyl)-pyridin-4-yl]benzoové kyseliny. MS (iontové rozprašování) m/z 285 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Referenční příklad 103a

Trifluoroctová sůl methylesteru 4-(2-aminomethylpyridin-4-yl)benzoové kyseliny

K roztoku methylesteru 4-[2-terc.butoxykarbonylaminomethyl)-pyridin-4-yl]benzoové kyseliny (1,96 g, 5,72 mmol, referenční příklad 56) v CH_2Cl_2 (19 ml) se přidá TFA (6 ml). Reakční roztok se míchá 3 hodiny a potom se koncentruje za sníženého

tlaku. Zbytek se čistí triturací s etherem. Pevné látky se seberou filtrací, promyjí se etherem, suší se ve vakuu a získá se 1,68 g produktu. MS (EI) m/z 243 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 103b

Ethyl 4-(1-[karboxymethyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoát

Připraví se v podstatě za použití stejného postupu jako v referenčním příkladu 103a, s výjimkou, že se použije ethyl 4-{1-[(terc.butoxykarbonyl)methyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl}benzoát (referenční příklad 85b). MS (iontové rozprašování) m/z 302 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 104

Allyl 4-(2-oxo-2H-pyridin-5-yl)benzoát

K roztoku ethyl 4-(2-oxo-2H-pyridin-5-yl)benzoátu (1,24 g, 5,10 mmol, referenční příklad 36f) v allylalkoholu (50 ml) se přidá izopropoxid titaničitý. Vzniklá směs se zahřívá na 70 °C po dobu 7 hodin a přidá se další izopropoxid titaničitý (3 ml). Po 18 hodinách se zahřívání zastaví a přidá se roztok 1N HCl (50 ml) a potom se extrahuje s CH_2Cl_2 (200 ml). Organická vrstva se izoluje a koncentruje a získá se sloučenina uvedená v názvu v kvantitativním výtěžku. MS (iontové rozprašování) m/z 256 $(M+H)^+$.

Referenční příklad 105

4-[2-Amino-1,1-dimethylethyl]-N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

K roztoku terc.butylesteru (2-[4-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl]-2-methylpropyl)karbamové kyseliny (1,16 g, 2,5 mmol) (připraven za použití postupu referenčního příkladu 1w) v CH_2Cl_2 (8 ml) se přidá TFA (1,6 ml) a reakční směs se míchá 2 hodiny. Přidá se voda (50 μl) a reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 10% 7M NH_3 v CH_3OH / CH_2Cl_2 a získá se 808 mg produktu. MS (iontové rozprašování) m/z 361 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Referenční příklad 106

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-methanesulfonylamino-1,1-dimethyl-ethyl)benzamid

K roztoku 4-[2-amino-1,1-dimethylethyl]-N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid (97 mg, 0,27 mmol) (referenční příklad 105) v CH_2Cl_2 (1 ml) se přidá pyridin (24 μl , 0,30 mmol) a methansulfonylchlorid (23 μl , 0,30 mmol). Reakční směs se míchá 5 minut a potom se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluování 8% 7M NH_3 v CH_3OH / CH_2Cl_2 a získá se 95 mg produktu. MS (iontové rozprašování) m/z 439 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Referenční příklad 107a

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1,1-dimethyl-2-ureidoethyl)benzamid

K roztoku 4-[2-amino-1,1-dimethylethyl]-N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid (90 mg, 0,25 mmol) (referenční příklad 105) v 1,4-dioxanu (1 ml) se přidá trimethylsilylizokyanát (68 μl , 0,50 mmol). Vzniklá směs se míchá 16 hodin. Sraženina pevných látek se sebere vakuovou filtrací, promyje se malým

množstvím CH_2Cl_2 a suší se ve vysokém vakuu a získá se 99 mg produktu. MS (iontové rozprašování) m/z 404 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Referenční příklad 107b

N-[2-(3-Kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-ethylureido)-1,1-dimethylethyl]benzamid

Připraví se za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 107a, s výjimkou, že se použije ethylizokyanát jako substrát. MS (iontové rozprašování) m/z 432 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Referenční příklad 107c

4-(1-Karbamoylpiperidin-4-yl)benzoová kyselina

Připraví se za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 107a, s výjimkou, že se použije 4-(piperidin-4-yl)benzoová kyselina (referenční příklad 109) jako substrát.

Referenční příklad 108

4-(2-Dimethylamino-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)benzoová kyselina

K roztoku 4-(2-dimethylaminopyrimidin-4-yl)benzoové kyseliny (275 mg, 1,13 mmol referenční příklad 92aab) ve vodě (13 ml) se přidá koncentrovaná HCl (212 μl , 2,54 mmol) a potom 10% palladium na uhlí (366 mg). Vzniklá směs se míchá pod atmosférou vodíku 2,5 hodiny. Směs se filtruje přes polštářek celitu k odstranění katalyzátoru, za použití CH_2Cl_2 jako promývací kapaliny. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku

a získá se 260 mg produktu jako HCl sůl. MS (iontové rozprašování) m/z 248 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 109

4-(Piperidin-4-yl)benzoová kyselina

K roztoku sodné soli 4-pyridinbenzoové kyseliny (500 mg, 2,25 mmol) suspendované v 20% AcOH/MeOH (20 ml) se přidá PtO₂ (250 mg) a směs se hydrogenuje při 0,3515 MPa za míchání (Parr) po dobu 4 hodin. Roztok se filtruje přes celit, promyje se MeOH (3 x 5 ml), odpaří se s hexanem (4x) k azeotropování kyseliny octové. TLC surového produktu (EtOH/H₂O/NH₄OH 10:1:1) nevykazuje žádný výchozí materiál, ale vykazuje 2 polární skvrny. Po odpaření z hexanu se bílá pevná látka (596 mg suroviny, stále ještě se zbytkem HOAc) suší ve vakuu přes noc a použije se bez dalšího čištění v následujících stupních. MS m/z [$M+H$]⁺.

Referenční příklad 110

Příprava 4-(1-acetylpiperidin-4-yl)benzoové kyseliny

K roztoku 4-piperidin-4-ylbenzoové kyseliny (102 mg, 0,5 mmol, referenční příklad 109) rozpuštěné v pyridinu (2 ml) se přidá anhydrid kyseliny octové (255 mg, 2,5 mmol) a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se koncentruje ve vakuu a zbytkový pyridin se částečně odstraní azeotropně se směsí dichlormethan/methanol 1:1. Surový produkt se potom promyje s dichlormethanem a rozpouštědlo se dekantuje a získá se bílý pevný zbytek (61 mg, 49 %) 4-(1-acetyl-piperidin-4-yl)benzoové kyseliny. ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,89 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,65 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,21 (dt, 2H),

2,68-2,88 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,85-2,04 (m, 2H), 1,50-1,75 (m, 3H). MS m/z 248 (M+H)⁺.

Referenční příklad 111

4-(1-Methylpiperidin-4-yl)benzoová kyselina

4-Piperidin-4-ylbenzoová kyselina (110 mg, 0,54 mmol, referenční příklad 109) se přidá k paraformaldehydu (180 mg, 6 mmol) v MeOH (10 ml) a NaCNBH₃ (120 mg, 1,94 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 4 dny, a poté HPLC nevykazuje žádný zbývající výchozí materiál. Roztok se okyselí na pH 2 s koncentrovanou kyselinou sírovou, odpaří se, rozpustí se ve vodě (20 ml) a extrahuje se etherem (3 x 20 ml). Potom se upraví pH roztoku na 12 pomocí pelet KOH, roztok se extrahuje dichlormethanem (3x20 ml) a nakonec se pH upraví pomocí kyseliny octové na 5. Směs se lyofilizuje a pevné látky se extrahují MeOH (3 x 15 ml). Spojené methanолоvé extrakty se odpaří a zbytek se chromatografuje (HPLC s reverzními fázemi, kolona C18, 10-100% CH₃CN/voda) a po lyofilizaci se získá 72 mg žádaného produktu (61 %). ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,98 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 220 (M+H⁺). > 98% čistota, analýza HPLC.

Referenční příklad 112

4-(1-Oxo-1-methylpiperidin-4-yl)benzoová kyselina

4-(1-Methylpiperidin-4-yl)benzoová kyselina (47 mg, 0,21 mmol, referenční příklad 111) rozpouštěná v CHCl₃ (3 ml) se přidá k mCPBA (60 mg). Po 3 hodinách HPLC vykazuje pouze 1 pík (9 min.), který se liší od výchozího materiálu. Rozpouštědlo se

odpaří a surový produkt se čistí HPLC s reverzními fázemi (kolona C-18, 10-100% CH₃CN/voda) a získá se produkt 4-(1-oxo-1-methylpiperidin-4-yl)benzoová kyselina (28 mg, 56 %) jako pevná látka. ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,98 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 3,72-3,88 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 2,91-3,02 (m, 2H), 2,28-2,42 (m, 2H), 2,01-2,07 (m, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 236 [M+H]⁺. > 92% čistota, analýza HPLC.

Referenční příklad 113a

4-(4-Dimethylaminopiperidin-1-yl)benzoová kyselina

280 mg (1,22 mmol) 4-(4-dimethylaminopiperidin-1-yl)benzonitrilu (referenční příklad 114a) se rozpustí ve 2 ml kyseliny octové, přidají se 4 ml 6N HCl a směs se míchá při zpětném toku 16 hodin. Po ochlazení se přidá 20 ml vody a extrahuje se s DCM (3x). Potom se upraví pH vodné fáze na hodnotu 5 pomocí pelet KOH, bílá pevná sraženina se odfiltruje, promyje se a suší a získá se 257 mg sloučeniny uvedené v názvu (85% výtěžek). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,88 (dd, 2H), 6,98 (dd, 2H), 4,09 (d, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,29 (t, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,89-2,96 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,80 (dq, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 249 (M+H)⁺. 90 % čistota, analýzou HPLC.

Referenční příklad 113b

4-(4-Aminopiperidin-1-yl)benzoová kyselina

Připraví se v podstatě stejným postupem jako v referenčním příkladu 114a, s výjimkou, že se použije 4-(4-aminopiperidin-1-yl)benzonitril (referenční příklad 114b) jako substrát.

MS (iontové rozprašování) m/z 221 (M+H⁺).

Referenční příklad 113c

4-[4-(2-Dimethylaminoethylamino)piperidin-1-yl]benzoová kyselina

Připraví se v podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 114a s výjimkou, že se použije 4-(4-aminopiperidin-1-yl)benzonitril (referenční příklad 114b) jako substrát. MS (iontové rozprašování) m/z 292 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 113d

4-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)benzoová kyselina

Připraví se v podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 114a, s výjimkou, že se použije 4-[4-(hydroxy)piperidin-1-yl]benzonitril (referenční příklad 122). MS (EI) m/z 221 (M^+).

Referenční příklad 114a

4-(4-Dimethylaminopiperidin-1-yl)benzonitril

Směs 4-(4-oxopiperidin-1-yl)benzonitrilu (100 mg, 0,5 mmol, referenční příklad 116), dimethylaminhydrochloridu (408 mg, 5 mmol) a NaCNBH_3 (25 mg, 0,4 mmol) se rozpustí v MeOH (7 ml) a míchá se při teplotě místnosti přes noc. Po 24 hodinách se přidá další NaCNBH_3 (24 mg, 0,38 mmol) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Potom se upraví pH směsi na 2 pomocí koncentrované HCl a extrahuje se s Et_2O (3x). Vodná fáze se upraví na pH 10 pomocí pelet KOH a extrahuje se 3x s Et_2O . Později uvedené spojené organické fáze se promyjí solankou, suší se s Na_2SO_4 , filtrují a odpaří. Surový materiál se použije v dalším stupni bez čištění. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,44 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 3,86 (m, 2H), 2,86 (dt, 2H), 2,32-2,38 (m, 1H),

2,28 (s, 6H), 1,92 m (m, 2H), 1,54 (dq, 2H). MS (EI) m/z 229 (M+H)⁺.

Referenční příklad 114b

4-(4-Aminopiperidin-1-yl)benzonitril

Připraví se za použití stejného postupu jako v referenčním příkladu 114a, s výjimkou, že se použije NH₄OAc jako substrát místo dimethylaminhydrochloridu. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,45 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 3,80 (d, 3H), 2,92 (m, 2H), 1,92 (d, 2H), 1,28-1,46 (m, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 202 (M+H)⁺.

Referenční příklad 114c

4-[4-(2-Dimethylaminoethylamino)piperidin-1-yl]benzonitril

Připraví se za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 114a, s výjimkou, že se použije N,N-dimethylethylendiamin jako substrát místo dimethylaminhydrochloridu. ¹H NMR (CDCl₃): d 7,45 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,94 (t, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,39 (t, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,94 (dd, 2H), 1,62 (brs, 2H), 1,43 (q, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 273 (M+H)⁺.

Referenční příklad 114d

Methyl 4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)benzoát

Připraví se za použití v podstatě stejného postupu jako v referenčním příkladu 114a, s výjimkou, že se použijí formaldehyd a methyl 4-(piperidin-4-yloxy)benzoát (referenční příklad 123) jako substráty. ¹H NMR (CDCl₃): d 8,01 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 4,80 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,35 (brd, 2H), 3,13

(q, 2H), 2,80 (d, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,18 (d, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 250 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 115

4-(4-[terc.Butoxykarbonylamino]piperidin-1-yl)benzoová kyselina

K roztoku 4-(4-aminopiperidin-1-yl)benzoové kyseliny (242 mg, 1,1 mmol, referenční příklad 113b) rozpuštěném v 5 ml dichlormethanu se přidá 300 mg triethylaminu a 305 mg (1,4 mmol) Boc₂O. Vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a směs se dělí chromatograficky na oxidu křemičitém s DCM/MeOH (10%) a získá se 214 mg sloučeniny uvedené v názvu ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,85 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,32-1,40 (m, 2H). MS (EI) m/z 320 (M^+).

Referenční příklad 116

4-(4-Oxopiperidin-1-yl)benzonitril

K 4-(1,4-dioxa-8-azaspiro [4.5] dec-8-yl)benzonitrilu (460 mg, 1,88 mmol, referenční příklad 117) rozpuštěném v THF (2 ml) se přidá 10% H₂SO₄ (4 ml) a reakční směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti. TLC (40% EtOAc v hexanech) vykazuje malé množství výchozího materiálu, ale zejména více polárního produktu. Reakční směs se zředí s vodou, extrahuje se s dichlormethanem (3x), promyje se nasyceným vodným roztokem NaCl, suší se s Na₂SO₄, filtruje se a odpaří. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu (20 až 40% EtOAc v hexanech) a získá se sloučenina uvedená v názvu (315 mg, 84 %). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,52 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 3,72 (t, 4H), 2,57 (t, 4H). MS (iontové rozprašování) m/z 200 (M^+).

Referenční příklad 117

4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)benzonitril

Směs 4-fluorbenzonitrilu (2,49 g, 20,57 mmol) (14,73 g, 103 mmol) 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dekanu a K_2CO_3 (4,14 g, 30 mmol) v dioxanu (40 mmol) se zahřívá při zpětném toku 65 hodin. Reakční směs se filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Chromatografií na silikagelu (10-30% EtOAc v hexanech) se získá žádaný alkylovaný produkt 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dekanu (3,9 g, 79 %). 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,47 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 3,98 (s, 4H), 3,48 (t, 4H), 1,78 (t, 4H). MS (iontové rozprašování) m/z 245 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 118

4-(1-Oxypyridin-4-yloxy)benzoová kyselina

246 mg (1 mmol) methyl-4-(1-oxypyridin-4-yloxy)benzoátu (referenční příklad 119) se rozpustí v 6 ml ethanolu, přidají se 4 ml 1N NaOH a směs se zahřívá při zpětném toku 3 hodiny. Směs se neutralizuje koncentrovanou HCl, odpaří se a čistí se preparativní HPLC. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,51 (d, 1H); 7,86 (d, 2H); 7,33 (d, H); 6,80 (d, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 232 ($M+H$)⁺.

Referenční příklad 119

Methyl 4-(1-oxypyridin-4-yloxy)benzoát

304 mg (2 mmol) methylesteru 4-hydroxybenzoové kyseliny, 280 mg (2 mmol) 4-nitropyridinoxidu (2 mmol) a 420 mg (3 mmol) K_2CO_3 se rozpustí v 5 ml suchého DMF a míchají se 2 hodiny při

110 °C. Ochlazená směs se vlije do solanky a extrahuje se s EtOAc (3x), promyje se solankou, suší se s Na₂SO₄ a po odpaření se získá 246 mg sloučeniny uvedené v názvu. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,18 (d, 2H), 8,10 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,92 (s, 3H). MS (EI) m/z 245 (M+H)⁺.

Referenční příklad 120

4-[4-(2-Dimethylaminoethylterc.butyloxykarbonylamino)-piperidin-1-yl]benzoová kyselina

140 mg (0,48 mmol) 4-[4-(2-dimethylaminoethylamino)piperidin-1-yl]benzoové kyseliny (referenční příklad 113c) se rozpustí v 8 ml THF, a přidá se 655 mg (3 mmol) Boc₂O a směs se míchá při teplotě místnosti 3 dny. Směs se zředí vodou a extrahuje se s DCM (3x); spojené extrakty se promyjí solankou, suší se nad Na₂SO₄, filtrují se a odpaří. Vzniklá pevná látka se promyje směsí DCM/ether a sušením se získá 114 mg (61 %) sloučeniny uvedené v názvu. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,84 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 3,95 (m, H), 3,70 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,70 (t, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,44 (s, 6H). MS (iontové rozprašování) m/z 392 (M+H)⁺.

Referenční příklad 121

4-(4-Methoxypiperidin-1-yl)benzoová kyselina

170 mg (0,77 mmol) 4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)benzoové kyseliny (referenční příklad 113d) se rozpustí ve 3 ml THF a 3 ml DMSO a přidá se 120 mg (1,1 ekviv.) methyljodidu a 68 mg (1,69 mmol) NaH a směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Směs se vlije do solanky a extrahuje se DCM (3x),

vodná fáze se okyselí s HCl na pH 1 a extrahuje se s DCM (3x). Spojené organické extrakty se promyjí solankou, suší se s Na₂SO₄, filtrují se a odpaří. TLC (DCM/MeOH 10%) vykazuje směs výchozího materiálu (R_f cca 0,5) a nový produkt s R_f cca 0,6. Tyto látky se rozdělí chromatografií na silikagelu s DCM/MeOH (0 až 10 %) jako mobilní fáze a získá se 60 mg sloučeniny uvedené v názvu. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,95 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,68 (m, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 236 (M+H)⁺.

Referenční příklad 122

4-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)benzonitril

240 mg (1,2 mmol) 4-(4-oxopiperidin-1-yl)benzonitrilu (referenční příklad 116) se rozpustí v 5 ml methanolu a přidá se 23 mg (0,6 mmol) NaBH₄ a směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Potom se přidá několik kapek vody, methanol se odpaří a přidá se 20 ml vody a extrahuje se s DCM (3x), suší se Na₂SO₄, filtruje se a odpařením se získá 230 mg (95% výtěžek) sloučeniny uvedené v názvu. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,47 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 3,93 (bs, H), 3,70 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,62 (m, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 202 (M+H)⁺.

Referenční příklad 123

Methyl 4-(piperidin-4-yloxy)benzoát

266 mg (0,79 mmol) of methyl-4-(N-BOC-piperidin-4-yloxy)benzoátu (referenční příklad 124) se rozpustí ve 4 ml DCM, ke kterému se přidaly 4 ml TFA a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Směs se odpaří do sucha a čistí se

preparativní HPLC s mobilní fází voda/acetonitril/0,1% TFA a získá se 217 mg soli sloučeniny uvedené v názvu. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,97 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 4,78-4,85 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,19-3,44 (m, 4H), 2,14-2,23 (m, 2H), 2,00-2,08 (m, 2H). MS (iontové rozprašování) m/z 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 124

Methyl-4-(N-BOC-piperidin-4-yloxy)benzoát

656 mg (2,5 mmol) trifenylyfosfinu a 304 mg (2 mmol) 4-hydroxymethylbenzoátu se rozpustí ve 3 ml suchého THF při 0 °C a po kapkách se přidá během 5 minut roztok 402 mg (2 mmol) N-Boc-4-piperidinolu a 418 mg (2,4 mmol) diethylazodikarboxylátu ve 4 ml suchého THF. Směs se míchá při 0 °C po dobu 2 hodin a potom se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 3 dny. Směs se oddělí chromatografií na oxidu křemičitém s gradientem hexan/EtOAc (5-20 %) a získá se 266 mg (40% výtěžek) sloučeniny uvedené v názvu. ^1H NMR (CDCl_3): 7,96 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,52-4,56 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,65-3,72 (m, 2H), 3,31-3,39 (m, 2H), 1,83-1,97 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). MS (EI) m/z 184.

Referenční příklad 125

4-(4-Acetylamino-piperidin-1-yl)-N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid

40 mg (0,09 mmol) 4-(4-aminopiperidin-1-yl)-N-[2-(3-kyan-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid (referenční příklad 1aav) se rozpustí ve 2 ml pyridinu a přidá se 22 mg (0,22 mmol) anhydridu kyseliny octové a směs se míchá při teplotě místnosti 16 hodin. Reakční směs se odpaří do sucha. MS (CI) 430 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referenční příklad 126

Methyl-4-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yl)benzoát

87 mg (0,40 mmol) methyl-4-(piperidin-4-yl)benzoátu (referenční příklad 127) se rozpustí ve 3 ml DCM, ochladí se na 0 °C a přidá se 55 mg (0,48 mmol) methansulfonylchloridu a směs se míchá 1 hodinu. Směs se vlije do vody, extrahuje se DCM (3x), promyje se ředěným NaHCO₃, suší se s Na₂SO₄, filtruje se a odpaří. Surový zbytek se čistí chromatografií na oxidu křemičitém směsí hexan/EtOAc jako mobilní fáze a získá se 81 mg (61% výtěžek) sloučeniny uvedené v názvu ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,98 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,632,78 (m, 3H), 1,76-1,96 (m, 4H). MS (iontové rozprašování) m/z 298 (M+H)⁺.

Referenční příklad 127

Methyl-4-(piperidin-4-yl)benzoát

160 mg (0,78 mmol) 4-(piperidin-4-yl)benzoové kyseliny (referenční příklad 109) se rozpustí ve 2 ml MeOH, po kapkách se přidá 0,5 ml konc. H₂SO₄ a směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny. Potom se ochladí, pH se upraví za pomoci pelet KOH na 12 a směs se extrahuje DCM (3x). Vodná fáze se čistí preparativní HPLC s 10-100% gradientem voda/acetonitril/0,1% TFA a získá se sloučenina uvedená v názvu. MS (iontové rozprašování) m/z 220 (M+H)⁺.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu inhibují srážení krve, protože jsou schopné inhibovat předposlední enzym v koagulační kaskádě, faktor Xa, spíše než trombin. Jak aktivita volného faktoru Xa, tak faktoru Xa obsaženého

v protrombinázovém komplexu (faktor Xa, faktor Va, vápník a fosfolipid) se inhibují sloučeninami vzorce I. Inhibice aktivity faktoru Xa se dosáhne přímým vznikem komplexu mezi inhibitorem a enzymem a je proto nezávislá na plasmovém kofaktoru antitrombinu III. Účinné inhibice aktivity faktoru Xa se dosáhne podáváním sloučenin buď prostřednictvím perorálního podávání, kontinuální nitrožilní infuze, pomocí jednorázového nitrožilního podání nebo jakoukoli jinou parenterální cestou, pomocí které se dosáhne požadovaného účinku na prevenci aktivity faktoru Xa indukované vznikem trombinu z protrombinu.

Antikoagulační terapie je určena pro léčení a profylaxi různých trombotických stavů jak žilního, tak tepenného systému. V tepenném systému je abnormální vznik trombu primárně spojen s věnčitými tepnami, mozkovou a periferní vaskulaturou. Mezi onemocnění související s trombotickou okluzí těchto cév patří akutní infarkt myokardu (AMI), nestabilní angina, tromboembolismus, akutní uzavření cév v souvislosti s trombolytickou terapií a perkutánní transluminální koronární angioplastikou (PTCA), přechodný ischemický záchvat, mrtvice, přerušované kulhání a štěp pro kardiovaskulární chirurgii věnčitých (CAGB) nebo periferních tepen. Chronická antikoagulační terapie může být také výhodná při prevenci lumenálního zúžení cév (restenózy), ke které často dochází po PTCA a CAGB a při zachování přístupu k cévám pacienta při dlouhodobé hemodialýze pacienta. Pokud jde o žilní systém, dochází k patologickému vzniku trombu často u žil dolních končetin po operacích břicha, kolene a kyčle (hluboká cévní trombóza, DVT). DVT potom způsobuje dispozici pacienta k vyššímu riziku plicního tromboembolismu. Systémová, roztroušená nitrocévní koagulopatie (DIC) se obecně vyskytuje v cévním systému během septického šoku, určitých virových infekcí a rakoviny. Tento stav se vyznačuje rychlou spotřebou koagulačních faktorů a jejich plasmových inhibitorů, čímž

dojde ke vzniku uzávěrů v mikrocévních systémech určitých orgánů, které ohrožují život. Indikace uvedené výše zahrnují některé možné klinické situace, kdy je vhodná antikoagulační terapie, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady. Odborníci pracující v této oblasti jsou si dobře vědomi okolností vyžadujících buď akutní nebo chronickou profylaktickou antikoagulační terapii.

Kromě použití při antikoagulační terapii je možné inhibitory faktoru Xa použít pro léčení nebo prevenci jiných onemocnění, při kterých hraje trombin fyziologickou roli. Například se předpokládá, že trombin přispívá k chorobnosti a úmrtnosti takových chronických a degenerativních onemocnění, jako je artritida, rakovina, atheroskleróza a Alzheimerova choroba, protože je schopen regulovat mnoho různých typů buněk prostřednictvím specifického štěpení a aktivace receptoru trombinu na povrchu buněk, mitogenního efektu, různých funkcí buněk, jako je buněčná proliferace, například abnormální proliferace cévních buněk vedoucí k restenóze nebo angiogenezi, uvolnění PDGF a syntézy DNA. Inhibice faktoru Xa bude účinně blokovat vznik trombinu a proto bude neutralizovat jakýkoli fyziologický vliv trombinu na různé typy buněk.

Předkládaný vynález poskytuje způsob inhibice faktoru Xa, zahrnující kontakt sloučeniny obecného vzorce I v množství inhibujícím faktor Xa s médiem obsahujícím faktor Xa. Další aspekt předkládaného vynálezu poskytuje způsob inhibice tvorby trombinu zahrnující kontakt sloučeniny obecného vzorce I v množství inhibujícím faktor Xa s médiem obsahujícím faktor Xa.

Podle dalšího provedení tedy předkládaný vynález poskytuje způsob léčení lidského nebo živočišného pacienta trpícího fyziologickým stavem, který je možné zlepšit podáváním inhibitoru aktivity faktoru Xa, například onemocnění, která jsou uvedena výše, přičemž tento způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce I nebo

prostředku, který obsahuje sloučeninu vzorce I, pacientovi. „Účinné množství“ znamená množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu způsobující inhibici aktivity faktoru Xa a tak vyvolání terapeutického efektu.

Předkládaný vynález také zahrnuje farmaceutické kompozice, které obsahují nejméně jednu sloučeninu vzorce I ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo povlakem.

Prakticky se mohou sloučeniny podle předkládaného vynálezu podávat parenterálně, nitrožilně, podkožně, nitrosvalově, do tlustého střeva, nasálně, intraperitoneálně, rektálně nebo parenterálně.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být přítomny ve formách umožňujících podávání většinou vhodných způsobů a vynález se tedy také týká farmaceutických kompozic obsahujících nejméně jednu sloučeninu podle předkládaného vynálezu, které jsou vhodné pro použití v humánní nebo veterinární medicíně. Tyto kompozice se mohou připravit pomocí běžných způsobů, za použití jednoho nebo více farmaceuticky přijatelných adjuvantů nebo přísad. Mezi adjuvanty patří například ředidla, sterilní vodná média a různá netoxická vodná rozpouštědla. Kompozice mohou být přítomny ve formě tablet, pilulek, granulí, prášků, vodných roztoků nebo suspenzí, injektovatelných roztoků, elixírů nebo sirupů a mohou obsahovat jedno nebo více činidel vybraných ze skupiny, kterou tvoří sladidla, příchutě, barviva nebo stabilizátory, které umožňují vznik farmaceuticky přijatelných přípravků.

Výběr vehikula a obsah aktivní látky ve vehikulu se obvykle určí podle rozpustností a chemických vlastností produktu, konkrétního způsobu podávání a podmínek, které je mohou nastat ve farmaceutické praxi. Pro přípravu tablet se mohou například použít přísady, jako je laktóza, citrát sodný, uhličitan vápenatý, hydrogenfosforečnan vápenatý a činidla usnadňující rozpad, jako je škrob, kyselina alginová a určité komplexní křemičitany kombinované s mazadly, jako je stearát

hořečnatý, laurylsulfát sodný a mastek. Pro přípravu tobolek je výhodné použít laktózu a polyethylenglykoly o vysoké molekulové hmotnosti. Když se používají vodné suspenze, mohou obsahovat emulgační činidla nebo činidla usnadňující vznik suspenze. Mohou se také použít ředidla, jako je sacharóza, ethanol, polyethylenglykol, propylenglykol, glycerol a chloroform nebo jejich směsi.

Pro parenterální podávání se používají emulze, suspenze nebo roztoky sloučenin podle předkládaného vynálezu v rostlinných olejích, například v sezamovém oleji, podzemnicovém oleji nebo olivovém oleji nebo v organicko-vodných roztocích, jako je voda a propylenglykol, injektovatelné organické estery, jako je ethyloleát a také sterilní vodné roztoky farmaceuticky přijatelných solí. Roztoky solí sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou zvláště vhodné pro podávání mezisvalovou nebo podkožní injekcí. Vodné roztoky a také roztoky solí v čisté destilované vodě se mohou použít pro nitrožilní podávání pod podmínkou, že je jejich pH vhodně upraveno tak, že jsou pufovány za vzniku isotonických roztoků s dostatečným množstvím glukózy nebo chloridu sodného a že jsou sterilizovány zahříváním, ozářením nebo mikrofiltrací.

Vhodné prostředky obsahující sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou připravit běžnými způsoby. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou například rozpustit nebo suspendovat ve vhodném nosiči pro použití v nebulizeru nebo suspenzi nebo roztoku aerosolu nebo se mohou absorbovat nebo adsorbovat na pevný nosič vhodný pro použití v suchých práškových inhalátorech.

Mezi pevné kompozice pro rektální podávání patří čípky připravené známými způsoby a obsahující nejméně jednu sloučeninu vzorce I.

Procentický obsah aktivní složky v prostředcích podle vynálezu se může měnit a měl by vytvářet podíl umožňující

dosažení vhodného dávkování. Je zřejmé, že lze současně podávat několik jednotkových dávkových forem. Použitou dávku určí lékař a její hodnota závisí na požadovaném terapeutickém účinku, způsobu podávání a trvání léčby a stavu pacienta. U dospělých se bude dávka pohybovat mezi 0,01 až 100, s výhodou 0,01 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti na den při inhalačním podávání, mezi 0,01 až 100, s výhodou 0,1 až 70, ještě výhodněji 0,5 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti na den při perorálním podávání a mezi 0,01 až 50, s výhodou 0,01 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti na den při nitrožilním podávání. V každém konkrétním případě se dávka určí podle faktorů charakteristických pro léčeného pacienta, jako je věk, hmotnost, celkový zdravotní stav a další rysy, které mohou mít vliv na účinnost medicínálního produktu.

Aby se dosáhlo požadovaného léčebného účinku, mohou se produkty podle předkládaného vynálezu podávat tak často, jak je to nutné. Někteří pacienti mohou reagovat rychle na vyšší nebo nižší dávky a mohou udržet daleko menší odpovídající dávku. Pro tyto pacienty může být nutná dlouhotrvající léčba při 1 až 4 dávkách za den, podle fyziologických požadavků každého konkrétního pacienta. Obecně se mohou aktivní produkty podávat perorálně 1 až 4krát za den. U některých pacientů však může být nezbytné předepsat ne více než jednu nebo dvě dávky za den.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou použít samotné nebo v kombinaci s ostatními diagnoastickými, kardioprotektivními činidly, přímými trombinovými inhibitory, antikoagulanty, protideštičkovými nebo fibrinolytickými činidly. Pacienti jsou často též léčeni před invazními postupy, po nich a během nich prostředky těchto skupin buď pro bezpečné provedení invazivního postupu nebo pro zabránění škodlivých účinků tvorby trombů. Některé příklady tříd činidel, které mohou být použity v kombinaci se sloučeninou podle vynálezu jsou vybrány z: antikoagulantů, jako jsou inhibitory faktoru Xa, inhibitory

faktoru VIIa, warfarin nebo heparin; syntetické pentasacharidy; protideštičková činidla, jako je aspirin, piroxicam nebo ticlopidin; přímé trombinové inhibitory (například borargininové deriváty, hirudin nebo argatroban (Novastan®)); antagonisty fibrinogenového receptoru; statiny / fibráty; nebo fibrinolytická činidla (trombolytická činidla) jako aktivátor tkáňového plasminogenu, antisterplasa (Eminase®), urokináza nebo streptokináza; nebo jejich kombinace.

Výraz „kardioprotektivní činidlo“ jak se zde používá znamená činidlo, které chrání srdeční sval během ischemie. Tato kardioprotektivní činidla zahrnují, nikoliv však s omezením, agonisty adenosinu, β -blokátory a inhibitory výměny Na/H. Agonisty adenosinu zahrnují sloučeniny, které popsal Spada a kol., US patent č. 5 364 862 a Spada a kol., US patent č. 5 736 554, uváděné zde jako odkaz. Příklad agonistů adenosinu je AMP 579 (Rhone-Poulenc Rorer). Příkladem inhibitoru výměny Na/H je Cariporid (HOE 642).

Výraz „antikoagulační činidla“ jak se zde používá zahrnuje činidla, která blokují koagulaci krve. Taková činidla zahrnují warfarin (Coumadin®) a heparin.

Výraz „protideštičková činidla“ jak se zde používá zahrnuje činidla, která inhibují funkci destiček inhibicí agregace, adheze, nebo granulární sekrece destiček. Taková činidla zahrnují různá nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAIDS), jako je aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindac, indomethacin, mefenamate, droxicam, diclofenac, sulfinpyrazone a piroxicam (Feldane®), včetně jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo jejich proléčiv. Další vhodná protideštičková činidla zahrnují ticlopidine (Ticlid), antagonisté tromboxan-A₂-receptoru a inhibitory tromboxan-A₂-syntetázy a rovněž jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo jejich proléčiva.

Fráze „přímé trombinové inhibitory“ (například inhibitory faktoru IIa) jak se zde používá, zahrnuje inhibitory serinového proteázového trombinu. Přímou inhibicí trombinu dochází k inhibici štěpení fibrinogenu na fibrin, aktivace faktoru XIIIa, aktivace destiček a zpětné vazby trombinu ke koagulační kaskádě, generující další trombin. Takové přímé inhibitory zahrnují boroargininové deriváty a boropeptidy, hirudin a argatroban (Novastin®), včetně jejich farmaceuticky přijatelných solí a jejich proléčiv. Boroargininové deriváty a boropeptidy zahrnují N-acetylové a N-peptidové deriváty boronové kyseliny, jako jsou C-terminální deriváty α -aminoboronové kyseliny odvozené od lysinu, ornitinu, argininu, homoargininu a jejich isothiuroniové analogy. Výraz „hirudin“ jak se zde používá zahrnuje vhodné deriváty nebo analogy hirudinu, uváděné zde jako hirulogy, jako je disulfátohirudin.

Fráze „fybrinolytická činidla (nebo trombolytika nebo fibronylitika)“ jak se zde používá, zahrnuje činidla, která lyzují srážení krve. Taková činidla zahrnují aktivátor tkáňového plasminogenu, antistreplase (Eminase®) urokinázu, streptokinázu, včetně jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo proléčiv. Aktivátor tkáňového plasminogenu (tPA) je komerčně dostupný od Genetech Inc., South San Francisco, Calif. Výraz urokináza, jak se zde používá, zahrnuje urokinázu jak s duálním, tak s jednotlivým řetězcem, přičemž později jmenovaná se zde uvádí jako prourokináza.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou podávat k léčbě trombotických komplikací u řady živočichů, jako jsou primáti, včetně lidí. Inhibice faktoru Xa je užitečná nejen při antikoagulační terapii jednotlivců majících trombotické stavy, ale je užitečná všude, kde je požadována inhibice koagulace krve, jako je zabránění koagulace při skladování celkové krve nebo zabránění koagulace ostatních vzorků pro testování nebo skladování. Tak může být přidán do média, které obsahuje, nebo kde se očekává, že bude obsahovat faktor Xa a

kde je požadována inhibice koagulace jakýkoliv inhibitor aktivity faktoru Xa.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou použít v kombinaci s jakýmkoliv antihypertenзивním prostředkem nebo prostředkem regulujícím cholesterol či lipidy nebo současně při léčbě restenózy, aterosklerózy nebo vysokého krevního tlaku. Některé příklady prostředků, které lze použít v kombinaci se sloučeninami podle předkládaného vynálezu zahrnují sloučeniny následujících skupin: beta-blokátory, inhibitory ACE, antagonisty vápníkových kanálků a antagonisty alfa-receptorů. Některé příklady prostředků, které se používají v kombinaci se sloučeninou podle vynálezu při léčbě zvýšených hladin cholesterolu nebo narušené regulace hladiny lipidů zahrnují sloučeniny, o kterých je známo, že jsou inhibitory reduktázy HMGCoA, sloučeniny fibrátové skupiny.

Je třeba vzít v úvahu, že předkládaný vynález zahrnuje kombinace sloučenin podle vynálezu s jedním nebo více prostředky shora popsané terapeutické skupiny.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají podle testů popsaných v literatuře významnou farmakologickou aktivitu a předpokládá se, že výsledky těchto testů budou odpovídat farmakologické aktivitě u člověka a jiných savců.

Enzymové testy

Schopnost sloučenin podle předkládaného vynálezu působit jako inhibitory faktoru Xa, trombinu, trypsinu, aktivátoru tkáňového plasminogenu (t-PA), aktivátoru plasminogenu urokinázy (u-PA), plasminu a aktivovaného proteinu C se hodnotí určením koncentrace inhibitoru, která vede k 50% ztrátě aktivity enzymu (IC_{50}) za použití čištěných enzymů.

Všechny enzymové testy se provádějí při teplotě místnosti v 96jamkových mikrotitračních destičkách za použití konečné koncentrace enzymu 1 nM. Koncentrace faktoru Xa a trombinu se

určí pomocí titrace aktivního místa a koncentrace všech enzymů jsou založeny na koncentraci proteinu dodaného výrobcem. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se rozpustí v dimethylsulfoxidu, zředí se příslušnými pufrů a testují se při maximální konečné koncentraci v DMSO 1,25 %. Roztoky sloučeniny se přidají do jamek obsahujících pufr, a enzym a ekvilibrují se 5 až 30 minut. Reakce enzymů se vyvolají přidáním substrátu a kontinuálně se 5 minut při 405 nm na zařízení pro odečítání mikrotitračních desek (Molecular Devices) monitoruje vývoj barvy z hydrolýzy peptid-p-nitroanilidového substrátu. Za těchto podmínek se při každém testu použije méně než 10 % substrátu. Počáteční změřená rychlost se použije pro výpočet množství inhibitoru, které vede k 50% snížení kontrolní rychlosti (IC_{50}). K_i hodnoty se potom určí podle Cheng-Prusoffovy rovnice ($IC_{50} = K_i[1 + [S]/K_m]$) předpokládající kinetiku kompetitivní inhibice.

Další *in vitro* test se může použít pro určení účinnosti sloučenin podle předkládaného vynálezu v normální lidské plasmě. Čas částečně aktivovaného tromboplastinu je test srážení založený na plasmě, který se opírá o *in situ* vznik faktoru X_a , jeho hromadění do protrombinázového komplexu a následný vznik trombinu a fibrinu, což nakonec vede ke vzniku sraženiny, jako výsledku testu. Tento test se v současné době používá klinicky pro monitorování *ex vivo* vlivu běžně používaných antikoagulačních heparinových léčiv a také pro klinické testování přímého působení antitrombinových činidel. Proto se aktivita při tomto *in vitro* testu považuje za náhradní ukazatel pro *in vivo* antikoagulační aktivitu.

Test srážení založený na lidské plasmě

Čas částečně aktivovaného tromboplastinu se určí na dvojnásobném MLA Electra 800 zařízení. 100 μ l citrátované normální smísené lidské plasmy (George King Biomedical) se přidá do

kyvety obsahující 100 μ l sloučeniny podle předkládaného vynálezu v pufru Tris/NaCl (pH 7,5) a umístí se do zařízení. Po 3 minutách zahřívání zařízení automaticky přidá 100 μ l aktivovaného cefaloplastinového činidla (Actin, Dade) a potom 100 μ l 0,035M chloridu vápenatého, aby se zahájila srážecí reakce. Spektrofotometricky se zaznamená vznik sraženiny a měří se v sekundách. Účinnost sloučeniny se kvantifikuje jako koncentrace potřebná pro zdvojnásobení kontrolního času srážení měřeného s lidskou plasmou v nepřítomnosti sloučeniny podle předkládaného vynálezu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou také hodnotit s ohledem na jejich *in vivo* antitrombotickou účinnost pomocí dvou dobře známých experimentálních modelů akutní cévní trombózy. Pro demonstraci antitrombotické aktivity těchto sloučenin na různých zvířecích modelech odpovídajících lidské žilní trombóze a arteriální trombóze se použije králičí model trombózy krční žíly a krysí model trombózy krční tepny.

Experimentální model in vivo žilní trombózy u králíka

Jedná se velmi dobře charakterizovaný model žilní trombózy bohaté na fibrin, který je hodnocen v literatuře a je citlivý na některá antikoagulační léčiva včetně heparinu (Antithrombotic Effect of Recombinant Truncated Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI 1-161) v Experimental Venous Thrombosis-a Comparison with Low Molecular Weight Heparin, J. Holst, B. Lindblad, D. Bergqvist, O. Nordfang, P.B. Ostergaard, J.G.L. Petersen, G. Nielsen a U. Hedner. Thrombosis a Haemostasis, 71 214-219 (1994). Cílem použití tohoto modelu je určit schopnost sloučenin preventivně působit proti vzniku žilních sraženin generovaných *in vivo* v místě poškození a proti částečnému městnání krve v krční žíle.

Samci a samice novozélandských bílých králíků o hmotnosti 1,5 až 2 kg se anestetizují 35 mg/kg ketaminu a 5 mg/kg xylazinu v objemu 1 ml/kg (i.m.). Pravá krční žíla se kanyluje pro zavedení infuze anestetika (ketamin/xylazin 17/2,5 mg/kg/hodina při rychlosti asi 0,5 ml/hodina) a podávání testovaných látek. Pravá krční tepna se kanyluje pro zaznamenání krevního tlaku v tepně a odebírání krevních vzorků. Tělesná teplota se udržuje na 39 °C pomocí GAYMAR T-PUMP. Izoluje se levá vnější krční žíla a všechny postranní větve podél exponovaných 2 až 3 cm cévy se podvázají. Vnitřní krční žíla se kanyluje právě nad rozdělením hlavní krční žíly a konec kanyly se posune proximálně k hlavní krční žíle. Pomocí netraumatizujících cévních svorek se izoluje jednocentimetrová část žíly a relativní městnání krve vznikne pomocí ovázání ligatury okolo cévy s jehlou 18G právě pod distální svorkou. Tímto vznikne oblast se sníženým průtokem a částečné městnání v místě poškození. Izolovaná část se opatrně opláchne dvakrát až třikrát salinem pomocí kanyly ve vnitřní krční žíle. Potom se izolovaná část naplní 0,5 ml 0,5% roztoku polyoxyethylenetheru (W-1) na 5 minut. W-1 je detergent, který roztrhne buňky endotelu podél segmentu, čímž vznikne trombogenní povrch iniciující vznik sraženiny. Po 5 minutách se W-1 ze segmentu odtáhne a segment se znovu promyje dvakrát až třikrát salinem. Potom se odstraní cévní svorky a obnoví se průtok krve touto částí žíly. 30 minut se nechá vznikat a růst sraženina a potom se žíla prořízne právě pod stenotickým podvázáním a pozoruje se průtok krve (absence průtoku krve se zaznamená jako úplné ucpání). Celý izolovaný segment žíly se potom podváže a vzniklá sraženina se vyjme a zváží (hmotnost za vlhka). Vliv testovaných činidel na konečnou hmotnost sraženiny se použije jako primární konečný výsledek testu. Zvířata se udržují ještě dalších asi třicet minut, aby se mohlo provést konečné farmakodynamické měření antikoagulace. Podávání léčiva se zahájí 15 minut před poškozením žíly pomocí

W-1 a pokračuje po celou dobu vzniku sraženiny a maturace. Pro hodnocení hemostatických parametrů se odeberou tři krevní vzorky (3 ml ea): první právě před podáváním W-1; druhý 30 minut po odstranění cévních svorek a třetí na konci pokusu. Antitrombotická účinnost se vyjádří jako snížení konečné hmotnosti sraženiny v preparátech ošetřených sloučeninou podle vynálezu vzhledem k hmotnosti sraženiny u zvířat léčených nosičem.

Experimentální model in vivo tepenné trombózy u krys

Antitrombotická účinnost inhibitorů faktoru Xa proti tepenné trombóze bohaté na krevní destičky se může hodnotit za použití dobře charakterizovaného krysího modelu trombózy krční tepny vyvolané chloridem železnatým (Superior Activity of a Thromboxane Receptor Antagonist as Compared with Aspirin in Rat Models of Arterial and Venous Thrombosis, W.A. Schumacher, C.L. Heran, T.E. Steinbacher, S. Youssef a M.I. Ogletree; Journal of Cardiovascular Pharmacology, 22, 526-533 (1993); Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chlorid, K.D. Kurtz, B.W. Main, a G.E. Sausky; Thrombosis Research, 60 269-280 (1990); The Effect of Thrombin Inhibice in a Rat Arterial Thrombosis Model, R.J. Broersma, L.W. Kutcher a E.F. Heminger, Thrombosis Research 64, 405-412 (1991). Tento model se často používá pro hodnocení antitrombotické účinnosti různých činidel včetně heparinu a přímého působení inhibitorů trombinu.

Krysy Sprague-Dawley o hmotnosti 375 až 450 g se anestetizují pentobarbitalem sodným (50 mg/kg i.p.). Po dosažení přijatelné úrovně anestézie se břišní strana krku oholí a připraví se pro aseptickou operaci. Připojí se elektrody elektrokardiogramu a během pokusu se sleduje olovo II. Pravá stehenní žíla a tepna se kanylují trubičkou PE-50 pro podávání sloučeniny podle vynálezu a pro odebírání

krevních vzorků a monitorování tlaku krve. Proveďte se střední řez na břišní části krku. Odhalí se dýchací trubice a intubuje se trubičkou PR-240, čímž se zajistí volnost dýchacích cest. Odhalí se pravá krční tepna a aby se usnadnila instrumentace umístí se okolo cévy dva švy hedvábím 4-0. Aby bylo možné měřit průtok krve, umístí se okolo cévy elektromagnetická průtoková sonda (0,95 až 1,0 lumen). Distálně od sondy pod cévou se umístí pásek parafilmu o velikosti 4x4 cm, aby se céva izolovala od uložení ve svalovině. Proveďte se měření základní linie průtoku, do horní části ve směru po proudu od sondy se na deset minut umístí proužek filtračního papíru nasycený 35% chloridem železnatým a potom se odstraní. Chlorid železnatý difunduje do části tepny pod ním a způsobí deendotelializaci vedoucí k akutnímu vzniku trombu. Po aplikaci filtračního papíru nasáklého chloridem železnatým se po dobu 60 minut monitoruje krevní tlak, průtok krve krční tepnou a srdeční rytmus. Po uzavření cévy (definovaném jako dosažení nulového průtoku krve) nebo 60 minut po aplikaci filtračního papíru (pokud se udrží průchodnost) se tepna podváže proximálně a distálně k místu poškození a céva se vyjme. Sraženina se vyjme a okamžitě zváží a zaznamená se primární závěr studie.

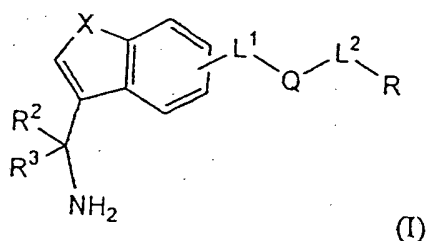
Po chirurgickém zákroku se odebere vzorek krve (B1). Z tepenného katétru se odeberou všechny krevní vzorky a smísí se s citrátem sodným, čímž se předejde srážení. Po každém krevním vzorku se katétr promyje 0,5 ml 0,9% fyziologickým roztokem. Sloučenina podle předkládaného vynálezu se podává nitrožilně (i.v.), přičemž se začne 5 minut před aplikací chloridu železnatého. Čas mezi aplikací chloridu železnatého a čas, při kterém průtok krve v krční tepně dosáhne nuly se zaznamená jako čas ucpání (TTO). Pro cévy, které se neuzavřou, je tato doba 60 minut. TTO se přiřadí hodnota 60 minut. Pět minut po aplikaci chloridu železnatého se odebere druhý vzorek krve (B2). Po deseti minutách vystavení působení chloridu

železnatého se z cévy odstraní filtrační papír a zvířata se monitorují po zbytek pokusu. Poté, co průtok krve dosáhne nuly, se odebere třetí vzorek krve (B3) a sraženina se vyjme a zváží. Měření doby krvácení templátu se provádí na prstu chodidla přední končetiny ve stejném čase, kdy se odebírají krevní vzorky. Koagulační profily zahrnující čas částečně aktivovaného tromboplastinu (APTT) a čas protrombinu (PT) se provedou na všech krevních vzorcích. V některých případech se sloučenina podle předkládaného vynálezu může podávat perorálně. Krysy se drží ručně za použití běžných postupů a sloučeniny se podávají pomocí žaludeční sondy pomocí dávkovací zakřivené jehly číslo 18 (objem 5 ml/kg). Patnáct minut po nitrožaludečním dávkování se zvířata anestetizují a pracuje se s nimi tak, jak je popsáno výše. Pokusy se potom provádějí podle postupu pospaného výše.

Sloučeniny, kompozice a způsoby popsané podle vynálezu jsou uvedeny pouze jako příklady výhodných provedení a v žádném ohledu neomezují rozsah podle předkládaného vynálezu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



kde

X je NR^1 ;

R je cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, heterocyklylová skupina, heterocyklenylová skupina, kondenzovaná arylcykloalkylová skupina, kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina, kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina, kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina, kondenzovaná arylheterocyklylová skupina, kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina, kondenzovaná arylheterocyklenylová skupina, kondenzovaná heteroarylheterocyklenylová skupina, arylová skupina, kondenzovaná cykloalkenylarylová skupina, kondenzovaná cykloalkylarylová skupina, kondenzovaná heterocyklylarylová skupina, kondenzovaná heterocyklenylarylová skupina, heteroarylová skupina, kondenzovaná cykloalkylheteroarylová skupina, kondenzovaná cykloalkenylheteroarylová skupina, kondenzovaná heterocyklenylheteroarylová skupina nebo kondenzovaná heterocyklylheteroarylová skupina ;

R^1 je atom vodíku;

R^2 a R^3 spolu tvoří $=\text{NR}^4$;

R^4 je atom vodíku;

L^1 je alkylenová skupina;

L^2 je chemická alkylenová skupina;

Q je $-\text{NHCO}$;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, její solvát nebo její proléčivo.

2. Sloučenina obecného vzorce I, podle nároku 1, kde R je arylová skupina, heteroarylová skupina nebo heterocyklylová skupina.

3. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, kde R je substituovaná fenylová skupina.

4. Sloučenina obecného vzorce I, podle nároku 1, kde R je případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná fenylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná fenylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou), případně substituovaná (cykloalkylová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou), případně substituovaná (cykloalkylová skupina substituovaná fenylovou skupinou), případně substituovaná (cykloalkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná cykloalkenylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná cykloalkenylovou skupinou), případně substituovaná (cykloalkenylová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou), případně substituovaná (cykloalkenylová skupina substituovaná fenylovou skupinou), případně substituovaná (cykloalkenylová skupina substituovaná cykloalkenylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou), případně

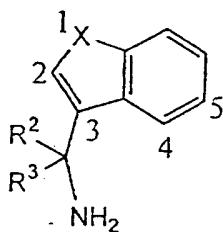
5. Sloučenina obecného vzorce I, podle nároku 1, kde R je případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná fenylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná fenylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou), případně substituovaná (cykloalkylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou), případně substituovaná (heterocyklylová skupina substituovaná fenylovou skupinou), případně substituovaná (heterocyklylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heterocyklenylovou skupinou), případně substituovaná (heteroarylová skupina substituovaná heterocyklenylovou skupinou), případně substituovaná

(cykloalkenylová skupina substituovaná heterocyklenylovou skupinou), případně substituovaná (heterocyklenylová skupina substituovaná fenylovou skupinou) nebo případně substituovaná (heterocyklenylová skupina substituovaná heterocyklenylovou skupinou).

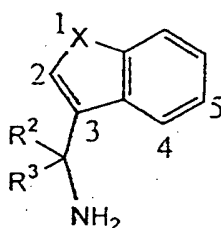
6. Sloučenina obecného vzorce I, podle nároku 1, kde R je případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou) a případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heterocyklenylovou skupinou).

7. Sloučenina obecného vzorce I, podle nároku 1, kde R je případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heteroarylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heterocyklylovou skupinou) a případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná heterocyklenylovou skupinou); L^2 se váže k uvedené fenylové skupině v poloze 1 fenylové části a uvedená heterocyklylová skupina, heterocyklenylová skupina nebo heteroarylová skupina se váže k uvedené fenylové části ve 4-poloze fenylové části.

8. Sloučenina obecného vzorce I, podle nároku 1, kde L^1 se váže v 5-poloze části



9. Sloučenina obecného vzorce I, podle nároku 1, kde L^1 se váže v poloze 5 části



R je případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná pyridinonylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná pyrrolopyrimidinylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná pyridazinylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná pyridazinonylovou skupinou), případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná pyridylovou skupinou) nebo případně substituovaná (fenylová skupina substituovaná pyrimidinylovou skupinou).

10. Sloučenina obecného vzorce I, podle nároku 1, kde R je substituovaná (fenylová skupina substituovaná pyrimidinylovou skupinou), kde uvedená pyrimidinylová skupina je substituovaná alespoň jedním substituentem kruhu vybraným ze souboru, který zahrnuje alkoxy skupinu, skupinu Y^1Y^2-N -alkyl-, skupinu Y^1Y^2-N -, azaheterocyklylovou skupinu, skupinu Y^1Y^2NCO -alkylen-O-, skupinu azaheterocyklylalkylen-O- a skupinu Y^1Y^2N -alkylen-O-; kde Y^1 a Y^2 jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, skupinu Y^1Y^2N -alkyl, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, heterocyklylalkylovou skupinu, heterocyklenylalkylovou skupinu nebo sulfoalkylovou skupinu; nebo když Y^1 je skupina $H-CO$ -, skupina $alkyl-CO$ -, skupina $aryl-CO$ - nebo skupina $heterocyklyl-CO$ -, potom Y^2 je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina nebo arylalkylová skupina.

11. Sloučenina podle nároku 1, kterou je:

N-(2-[3-Karbamimidoyl-5-indolyl]ethyl)-4-pyrid-3-ylbenzamid;

N-(2-[3-Karbamimidoyl-5-indolyl]ethyl)-4-(pyrimidin-5-yl)benzamid);

2-(3-Karbamimidoyl-5-indolyl)ethylamid 5-(pyrid-2-yl)thiofen-2-karboxylové kyseliny;

Ethylester N-(2-[3-karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-6-morfolin-4-yl nikotinamid 4-(5-2[-{3-karbamimidoylindol-5-yl}ethylkarbamoyl]pyridin-2-yl)piperazin-1-karboxylové kyseliny;

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-6-imidazol-1-yl nikotinamid;

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-imidazol-1-ylbenzamid;

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(3H-imidazol-4-yl)benzamid;

N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-4-(1,2,4)thiadiazol-5-ylbenzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-karbamoyl-1-methylethylbenzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-[N-(2-methoxyethyl)]karbamoyl-1-methylethylbenzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(terc.butyl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(pyridazin-4-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-2-methyl-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid;

(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)amid 3',4'-dimethoxybifenyl-4-karboxylové kyseliny;

N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(6-methoxypyrid-3-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxypyrid-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-furo[3,2-c]pyridin-2-ylbenzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-3-chlor-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-oxo-1,6-dihydropyrid-3-yl)benzamid;
4-(3-Amino-1,1-dimethylpropyl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-2-(4-chlorfenyl)acetamid;
[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny;
N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-6-(2-hydroxyethylamino)nikotinamid;
N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-6-pyrrol-1-ylnikotinamid;
N-(2-[3-Karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)-6-pyrazol-1-ylnikotinamid;
N-(2-[3-Karbamimidoyl-1-methylindol-5-yl]ethyl)-4-(6-methoxypyrid-3-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-3-chlorbenzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-2-(3-chlorfenyl)acetamid;
4-(2-Aminomethylpyridin-4-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;

Amid 4-{4-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenylpyridin-2-karboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-(N,N-dimethylaminomethyl)pyridin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-methoxypyridazin-3-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(2-dimethylaminoethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(3-dimethylaminopropyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dimethylaminoethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-methoxypyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(1-[2-dimethylaminoethyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(1-karbamoylmethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid;
4-(3-Amino-[1,2,4]triazin-6-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;
4-(3-Amino-[1,2,4]triazin-5-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazin-6-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-oxopiperidin-3-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(morfolin-4-ylethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-dimethylaminopropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-([2-dimethylaminoethyl]methylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

2-[(4-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}pyrimidin-2-yl)methylamino]ethansulfonová kyselina;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[methyl-(2(S), 3(R), 4(R), 5(R), 6-pentahydroxyhexyl)amino]pyrimidin-4-yl}benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[methyl-(2(S), 3(R), 4(S), 5(R), 6-pentahydroxyhexyl)amino]pyrimidin-4-yl}benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

2-[(4-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}pyrimidin-2-yl)methylamino]ethansulfonová kyselina;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-imidazol-1-ylpropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[(2-diethylaminoethyl)methylamino]pyrimidin-4-yl}benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-diizopropylaminoethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dibutylaminoethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-morfolin-4-yl-propylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-diethylaminopropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-piperidin-1-yl-propylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-{{2-(ethylmethylamino)ethyl}methylamino}pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-dimethylaminopentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-morfolin-4-ylpentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-piperidin-1-ylpentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-pyrrolidin-1-ylpentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-oxohexahydropyrimidin-5-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1,3-dimethyl-2-oxohexahydropyrimidin-5-yl]benzamid;
 4'-{{2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl}amid}-3-[(2-methoxyethyl)amid] bifenyl-3,4'-dikarboxylové kyseliny;
 [2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 3'-(morfolin-4-karbonyl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny;
 4'-{{2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl}amid}-3-[(2-morfolin-4-ylethyl)amid] bifenyl-3,4'-dikarboxylové kyseliny;
 4'-{{2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl}amid}-2-[(3-diethylaminopropyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny;
 4'-{{2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl}amid}-2-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny;
 4'-{{2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl}amid}-2-[(3-piperidin-1-ylpropyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny;

4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid}-2-[(4-dimethylaminobutyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny;
4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid}-2-[(2,3-dihydroxypropyl)methylamid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny;
4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid}-2-[(2,3-dihydroxypropyl)amid] bifenyl-2,4'-dikarboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid;
4-[(4-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]karbamoyl}fenyl}pyrimidin-2-yl)methylamino]butanová kyselina;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(karbamoylmethyl-N-methylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-pyrrolidin-1-ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-piperidin-1-ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-piperidin-1-ylbutylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-diethylaminobutylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-morfolin-4-ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-dimethylaminohexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(dimethylaminobutylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
4-[2-(Bicyklo[2;2;1]hept-2-ylamino)pyrimidin-4-yl]-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;
Amid 1-(4-{4-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}pyrimidin-2-yl)pyrrolidin-2-karboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[(2-hydroxyethyl)-N-methylamino]pyrimidin-4-yl}benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[(2-(cyklopropylmethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-[(2-methoxyethyl)methylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[(2-hydroxyethyl)propylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-piperidin-1-ylpyrimidin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(ethylmethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2,3-dihydroxypropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-[(2,3-dihydroxypropyl)methylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-((s)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-piperazin-1-ylpyrimidin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)-4-[2-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)ethylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-methoxypropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxyethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-methoxyethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(1-karbamoylethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-dimethylaminohexyloxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-oxopiperidin-3-yloxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-pyrrolidin-1-yloxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dimethylaminoethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 3'-(2-dimethylaminoethoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxopyridin-2-yl)benzamid;
[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 2'-(2-dimethylaminoethoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny;

[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 2'-(3-dimethylaminopropoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny;
[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 3'-(3-dimethylaminopropoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxopyridin-3-yl)benzamid;
4-[2-(Acetylaminomethyl)pyridin-4-yl]-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;
(4-[4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl]pyridin-2-ylmethyl)amid piperidin-4-karboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(3-dimethylaminopropyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl]benzamid;
(5-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}-2-oxo-2H-pyridin-1-yl)acetamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{1-[(2-dimethylaminoethylkarbamoyl)methyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl}benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(4-dimethylaminopiperidin-1-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[4-(2-dimethylaminoethylamino)piperidin-1-yl]benzamid;
4-(4-Aminopiperidin-1-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(4-methoxypiperidin-1-yl)benzamid;
4-(4-Acetylaminopiperidin-1-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;

4-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;

Amid 4-{4-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}piperidin-1-karboxylové kyseliny;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-methyl-1-oxypiperidin-4-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-methansulfonylpiperidin-4-yl)benzamid;

4-(2-Acetylamino-1,1-dimethylethyl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-methansulfonylamino-1,1-dimethylethyl)benzamid;

(2-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}-2-methylpropyl)amid piperidin-4-karboxylové kyseliny;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1,1-dimethyl-2-ureidoethyl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-ethylureido)-1,1-dimethylethyl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-dimethylamino-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxypyridin-4-yloxy)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-piperidin-4-ylbenzamid;

4-(2-Amino-1,1-dimethylethyl)-N-(2-[3-karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(6-[2-dimethylaminoethoxy]pyridin-3-yl)benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-pyrid-4-ylbenzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(4-karbamoylfenyl)benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(4-methoxyfenyl)benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-(5-methoxyindol-2-yl)karboxamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-(6-chlorbenzothiofen-2-yl)karboxamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(4-benzyloxyfenyl)benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-chlorbenzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(methylsulfonyl)benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(aminosulfonyl)benzamid;
 4-(3-Aminoprop-1-ynyl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;
 5-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl}-2-oxo-2H-pyridin-1-yl)octová kyselina; a
 3-Karbamimidoyl-5-{2-[4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzoylamino]propyl}indol.

12. Sloučenina podle nároku 1, kterou je:

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(pyridazin-4-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-2-methyl-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(6-methoxypyrid-3-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxypyrid-4-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-3-chlor-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(6-oxo-1,6-dihydropyrid-3-yl)benzamid;

4-(3-Amino-1,1-dimethylpropyl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;

4-(2-Aminomethylpyridin-4-yl)-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;

Amid 4-{4-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenylpyridin-2-karboxylové kyseliny;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-(N,N-dimethylaminomethyl)pyridin-4-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-methoxypyridazin-3-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(2-dimethylaminoethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(3-dimethylaminopropyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]benzamid;

22.08.01

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dimethylaminoethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-methoxypyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-(1-[2-dimethylaminoethyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(6-oxopiperidin-3-yl)benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(morfolin-4-ylethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-dimethylaminopropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-([2-dimethylaminoethyl]methylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 2-[(4-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]-fenyl}pyrimidin-2-yl)methylamino]ethansulfonová kyselina;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[methyl-(2(S),3(R),4(R),5(R),6-pentahydroxyhexyl)amino]pyrimidin-4-yl}benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[methyl-(2(S),3(R),4(S),5(R),6-pentahydroxyhexyl)amino]pyrimidin-4-yl}benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-imidazol-1-ylpropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[(2-diethylaminoethyl)methylamino]pyrimidin-4-yl}benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-diizopropylaminoethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dibutylaminoethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-morfolin-4-ylpropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-diethylaminopropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-piperidin-1-ylpropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-{[2-(ethylmethylamino)ethyl]methylamino}pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-dimethylaminopentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-morfolin-4-ylpentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-piperidin-1-ylpentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(5-pyrrolidin-1-ylpentylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-oxohexahydropyrimidin-5-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1,3-dimethyl-2-oxohexahydropyrimidin-5-yl]benzamid;
4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid}-3-[(2-methoxyethyl)amid] bifenyl-3,4'-dikarboxylové kyseliny;
4'-{[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid}-3-[(2-morfolin-4-ylethyl)amid] bifenyl-3,4'-dikarboxylové kyseliny;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid;

4-[4-{4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]karbamoyl}fenyl}pyrimidin-2-yl)methylamino]butanová kyselina;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(karbamoylmethyl-N-methylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-pyrrolidin-1-ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-piperidin-1-ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-piperidin-1-ylbutylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-diethylaminobutylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-morfolin-4-ylhexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-dimethylaminohexylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(dimethylaminobutylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

4-[2-(Bicyklo[2;2;1]hept-2-ylamino)pyrimidin-4-yl]-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-{2-[(2-hydroxyethyl)-N-methylamino]pyrimidin-4-yl}benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[(2-(cyklopropylmethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-methoxyethyl)methylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-hydroxypropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[(2-hydroxyethyl)propylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-piperidin-1-ylpyrimidin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(ethylmethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2,3-dihydroxypropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-[(2,3-dihydroxypropyl)methylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-((s)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(2-piperazin-1-ylpyrimidin-4-yl)benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)-4-[2-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)ethylamino]pyrimidin-4-yl]benzamid;
N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(3-methoxypropylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;
4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-hydroxyethylamino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-methoxyethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(1-karbamoylethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(6-dimethylaminohexyloxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[2-(2-dimethylaminoethoxy)pyrimidin-4-yl]benzamid;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxypyridin-2-yl)benzamid;
 [2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 2'-(2-dimethylaminoethoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny;
 [2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]amid 2'-(3-dimethylaminopropoxy)bifenyl-4-karboxylové kyseliny;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-(1-oxypyridin-3-yl)benzamid;
 4-[2-(Acetylaminomethyl)pyridin-4-yl]-N-[2-(3-karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]benzamid;
 (4-[4-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethylkarbamoyl]fenyl]pyridin-2-ylmethyl)amid piperidin-4-karboxylové kyseliny;
 N-[2-(3-Karbamimidoyl-1H-indol-5-yl)ethyl]-4-[1-(3-dimethylaminopropyl)-6-oxo-1,6-dihdropýridin-3-yl]benzamid;
 4-(2-Amino-1,1-dimethylethyl)-N-(2-[3-karbamimidoylindol-5-yl]ethyl)benzamid; a
 N-[2-(3-Karbamimidoylindol-5-yl)ethyl]-4-pyrid-4-ylbenzamid.

13. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e
 t í m , že obsahuje farmaceuticky přijatelné množství sloučení-

ny obecného vzorce I podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

14. Použití sloučeniny podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení pacienta trpícího fyziologickým stavem, který lze upravit pomocí inhibice aktivity faktoru Xa, podáváním ему pacientovi farmaceuticky účinného množství uvedeného léčiva.

15. Použití podle nároku 14, kde fyziologickým stavem je žilní vaskulatura, tepenná vaskulatura, abnormální vznik trombu, akutní infarkt myokardu, nestabilní angina, tromboembolismus, akutní uzavření cév související s trombolytickou terapií, perkutánní transluminální angioplastika věnčitých tepen, přechodné ischemické záchvaty, mrtvice, přerušované kulhání nebo štěp pro kardiovaskulární chirurgii věnčitých nebo periferních tepen, luminální zúžení cév, restenóza po angioplastice věnčitých tepen nebo žil, zachování přístupu k cévám pacienta při dlouhodobé hemodialýze pacienta, patologický vznik trombu vyskytující se u žil dolních končetin po operacích břicha, kolene a kyčle, riziko plicního tromboembolismu nebo roztroušená systémová nitrocévní koagulopathie vyskytující se v cévním systému během septického šoku, určitých virových infekcí a rakoviny.

16. Použití podle nároku 14, kde fyziologickým stavem je abnormální vznik trombu, akutní infarkt myokardu, nestabilní angina, tromboembolismus, akutní uzavření cév související s trombolytickou terapií, přechodné ischemické záchvaty, přerušované kulhání nebo štěp pro kardiovaskulární chirurgii věnčitých nebo periferních tepen, restenóza po angioplastice věnčitých tepen nebo žil, patologický vznik trombu vyskytující se u žil dolních končetin po operacích břicha, kolene a kyčle nebo riziko plicního tromboembolismu.

17. Použití podle nároku 14, kde fyziologickým stavem je mrtvice, lumenální zúžení cév, zachování přístupu k cévám pacienta při dlouhodobé hemodialýze pacienta nebo roztroušená systémová nitrocévní koagulopatie vyskytující se v cévním systému během septického šoku, určitých virových infekcí a rakoviny.

18. Způsob inhibice faktoru Xa, vyznačující se tím, že zahrnuje uvedení množství sloučeniny podle nároku 1, které inhibuje faktor Xa, do styku s kompozicí obsahující faktor Xa.

19. Způsob inhibice vzniku trombinu, vyznačující se tím, že zahrnuje uvedení množství sloučeniny podle nároku 1, které inhibuje faktor Xa, do styku s kompozicí obsahující faktor Xa.