



SOLICITUD DE
PATENTE
DE INVENCION

Radicación : 00078103

Fecha (R.S.): 2020-10-06 14:04:26

Trámite : 622 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 8229 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 124

EL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado

PENNSYLVANIA

Dirección

One Franklin Plaza

Ciudad

FILADELFIA

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO PODER No. 15.479

Nombre

GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio

Carrera 13 No. 37-43, Piso 12

Ciudad

Santafé de Bogotá

Teléfono 2857460

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

William H. Miller-Kenneth A. Newlander-Mark A. Seefeld-Trene N. Uzinskis

Walter E. DeWolf, Jr.-Dalia R. Jakas

Identificación

Dirección

Collegaville, Pennsylvania, E.U.A.-West Chester, Pennsylvania, E.U.A.-Collegeville, Pennsylvania, E.U.A.-Villanova, Pennsylvania, E.U.A.-Glenmore, Pennsylvania, E.U.A.-Norristown, Pennsylvania, E.U.A.

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

INHIBIDORES DE FAB I

* Indol quidolast

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País E.U.A.

(32) Fecha

Octubre 8, 1999

(31) No. Solicitud

60/158,704

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

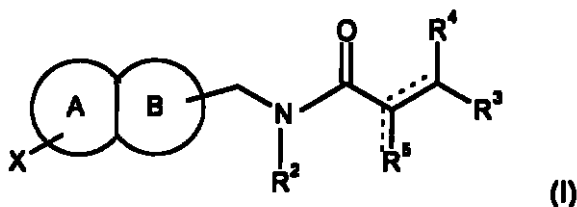
☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

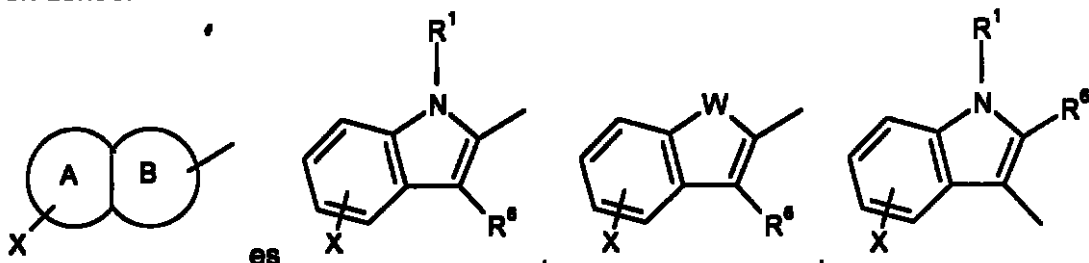
A61K 31/4035⁰

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Se describen compuestos de fórmula (I) que son inhibidores de Fab I y son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas:



en donde:



ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copla de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copla certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

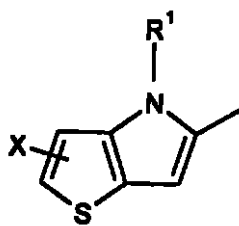
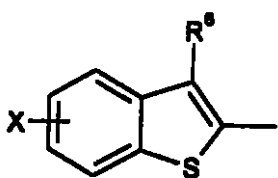
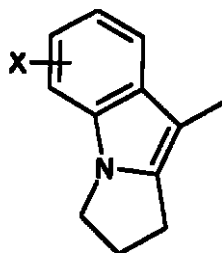
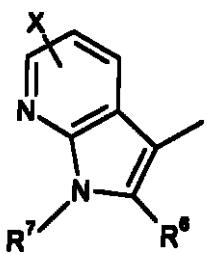
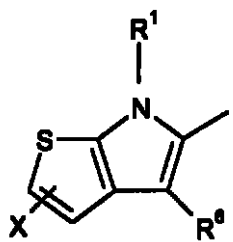
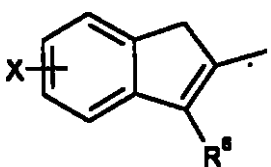
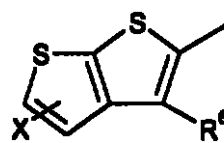
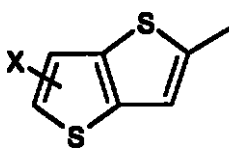
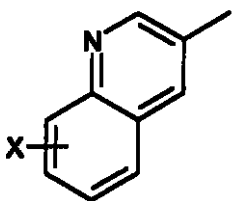
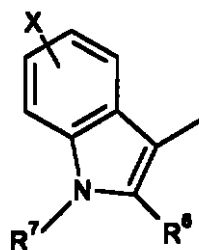
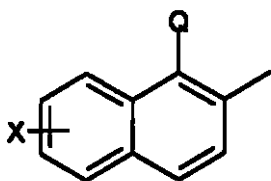
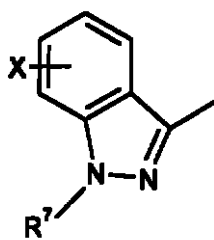
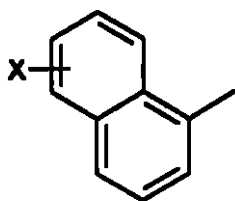
FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU

CC. 17'017.671 Btá

T.P.No. 2978

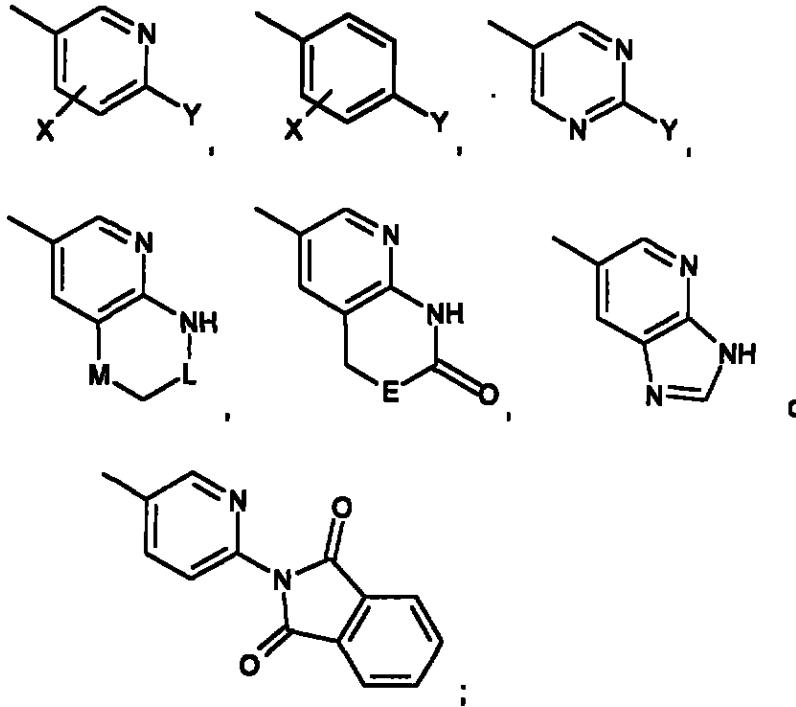
7.



R^1 es H o alquilo C_{1-4} ;

R^2 es H, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 es



R^4 es H o alquilo C_{1-4} ;



indica que uno de los dos enlaces designados es un enlace doble y el otro es un enlace simple;

R^5 es CH_2 cuando el enlace al cual está unido es enlace doble; o R^5 es H o alquilo C_{1-4} cuando el enlace al cual está unido es un enlace simple;

R^6 es H o alquilo C_{1-4} ;

R^7 es H, alquilo C_{1-6} o -alquilo C_{0-6-Ar} ;

Y es H, alquilo C₁₋₄, N(R')₂, NHC(O)R', NHCH₂C(O)R' o NHC(O)CH=CHR';

cada X es independientemente H, alquilo C₁₋₄, CH₂OH, OR', SR', CN, N(R')₂, CH₂N(R')₂, NO₂, CF₃, CO₂R', CON(R')₂, COR', NR'C(O)R', F, Cl, Br, I o -S(O)_rCF₃;

W es S o O;

Q es H o alquilo C₁₋₄;

M es CH₂ u O;

L es CH₂ o C(O);

E es O o NR';

cada R' es independientemente H, alquilo C₁₋₆ o -alquilo C₀₋₆-Ar; y

r es 0, 1 ó 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



6

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RESOLUCION Y CANCELACION
Solicitud: 00000000000000000000
Fecha: 2000-01-01 14:04:25
Origen: 1 000 000000 0 1 000000 001 000000
Dependencia: 000 000000 DE 0000 000000

SIT : 000174009-2

IMPORTE OFICIAL DE CASI : 62,944
FECHA : SEPTIEMBRE 6 DE 2000

0000 CONSIGNACION 0000

DEPARTAMENTO	TIPO PAGO	BANCO	CONCEPTO	CUENTA	CL. 4000	Gr. PAGO
CAJICILLA 0000 Y ASOCIACIONES/ESTRUCTURA	BANCO POPULAR	DEBITO		27-0010-6	2344718	2,432,003.00

0000 C / S / C E P T O 0000

CONT. CANCELACION	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 2000-01-01 SOLICITUD	1 TRAMITES DE SOL. DE PROTECCION DE IN	600,000.00
	TOTAL :	600,000.00

SOL: SECCION DE CASI DEL PAGO

RESPONSABLE : _____

NOTA: SE CADA APLICADO AL EMPLEADO _____



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Commutador: 394 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

4

TÍTULO

Inhibidores de Fab I

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención trata de compuestos farmacéuticamente activos que inhiben la Fab I y resultan útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Aunque la vía global de la biosíntesis de ácidos grasos saturados es similar en todos los organismos, los sistemas de ácido graso-sintasa (FAS) varían considerablemente con respecto a su organización estructural. Los vertebrados y las levaduras poseen un FAS en el cual todas las actividades enzimáticas se codifican sobre una o dos cadenas polipeptídicas, respectivamente, y la proteína portadora de acilo (ACP) es una parte integral del complejo. Por contraste, en el FAS bacteriano, cada una de las reacciones es catalizada por una enzima diferente no funcional, y la ACP es una proteína discreta. Por tanto, existe un potencial considerable para la inhibición selectiva del sistema bacteriano por agentes antibacterianos.

La Fab I (antes denominado EnvM) actúa como una enoil-ACP-reductasa (Bergler, et al. (1994), *J. Biol. Chem.*, 269, 5493-5496) en la etapa final de las cuatro reacciones implicadas en cada ciclo de la biosíntesis de ácidos grasos bacteriana. En esta vía, la primera etapa es catalizada por la β -cetoacil-ACP-sintasa, y condensa la malonil-ACP con la cadena creciente de acil-ACP (FabB y FabF, sintasas I y II, respectivamente). La segunda etapa en el ciclo de elongación es la reducción del cetoéster por la β -cetoacil-ACP-reductasa dependiente de NADPH (FabG). La posterior deshidratación por β -hidroxiacil-ACP-deshidrasa (FabA o FabZ) conduce a la trans-2-enoil-ACP, que a su vez es convertida en acil-ACP por la enoil-ACP-reductasa dependiente de NADPH (Fab I). Posteriores vueltas del ciclo, añadiendo dos átomos de carbono por ciclo, conducen finalmente a la palmitoil-ACP (16C), tras lo cual el ciclo se interrumpe debido principalmente a la inhibición por retroalimentación de la Fab I por la palmitoil-ACP (Heath et al. (1996), *J. Biol. Chem.*, 271, 1833-1836). Por tanto, la Fab I es una importante enzima biosintética y representa un punto clave regulatorio en la vía sintética global de la biosíntesis de ácidos grasos bacteriana. Por tanto, la Fab I es una diana ideal para la intervención antibacteriana.

Los estudios han demostrado que los antibióticos de diazaborina inhiben la biosíntesis de ácidos grasos, fosfolípidos y lipopolisacáridos (LPS), y la diana antibacteriana para estos compuestos es la Fab I. Por ejemplo, se ha informado que el derivado 2b18 de Grassberger, et al. (1984), *J. Med. Chem.*, 27, 947-953, es un inhibidor no competitivo de Fab I (Bergler et al. (1994), *J. Biol. Chem.*, 269, 5493-5496). Además, los plásmidos que contienen el gen Fab I de *S. typhimurium* resistente a diazaborinas, conferían resistencia a las diazaborinas en *E. coli* (Turnowsky et al. (1989), *J. Bacteriol.*, 171, 6555-6565). Además, la inhibición de la Fab I por las diazaborinas o por el aumento de la temperatura en un mutante sensible a la temperatura de Fab I es letal. Estos resultados demuestran que la Fab I resulta esencial para la supervivencia del organismo (Bergler et al. (1994), *J.*

cb

Biol. Chem., 269, 5493-5496).

Estudios recientes han demostrado que la Fab I también es una diana para el agente antibacteriano de amplio espectro triclosán (McMurry et al. (1998), *Nature*, 394, 531-532). Una estructura cristalina de la Fab I de *E. coli* que forma un complejo con NAD y triclosán demuestra que el triclosán actúa como un inhibidor muy potente, dirigido a sitio, de Fab I mediante la imitación de su sustrato natural (Levy et al. (1999), *Nature*, 398, 383-384). Ward et al. ((1999), *Biochem.*, 38, 12514-12525) han demostrado que no existen pruebas de la formación de un complejo covalente entre Fab I y el triclosán, que sería análogo al de las diazaborinas; el triclosán se diferencia de estos compuestos porque es un inhibidor reversible de la Fab I. Los datos estructurales del complejo de Fab I con el NAD y el triclosán proporcionan información importante acerca de la Fab I como diana terapéutica.

De modo importante, ahora se ha descubierto que ciertos compuestos son inhibidores de la Fab I y poseen actividad antibacteriana y, por tanto, pueden resultar útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, en particular en el ser humano.

Además, se ha descubierto que dos de los presentes compuestos inhibidores de la Fab I son inhibidores de la Fab K de *Streptococcus*. La Fab I no se encuentra presente en *Streptococcus*, y no resulta esencial en *Pseudomonas*. También existe una razón para creer que la Fab I puede no ser esencial en *Enterococcus*. En todos estos organismos, está presente otra enoil-reductasa, denominada Fab K (Heath, R.J.; Rock, C.O., *Nature* (2000), 406, 145-146). *Pseudomonas* y *Enterococcus* contienen ambas Fab I y Fab K, y *Streptococcus* sólo contiene Fab K. Por consiguiente, no se espera que los inhibidores de Fab I puros presenten actividad antibacteriana en estos organismos. Por tanto, los compuestos que inhiben tanto a Fab I como a Fab K presentan el potencial de ser agentes antibacterianos de amplio espectro.

SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención comprende los compuestos de fórmula (I), tal como se describen en la presente más adelante, que inhiben la Fab I y resultan útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Esta invención también es una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

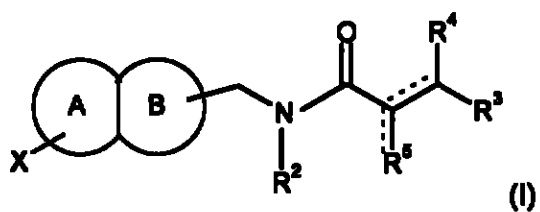
Esta invención también es un método para tratar infecciones bacterianas mediante la inhibición de la Fab I, y para ciertos compuestos, también mediante la inhibición de la Fab K. En un aspecto concreto, los compuestos de esta invención resultan útiles como agentes antibacterianos.

Esta invención también comprende la preparación y purificación de crotonoil-ACP y el uso de esta enzima purificada en el ensayo de inhibición de la enzima Fab I.

Q

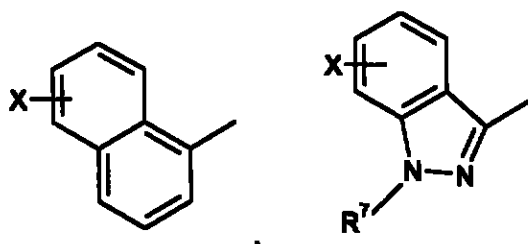
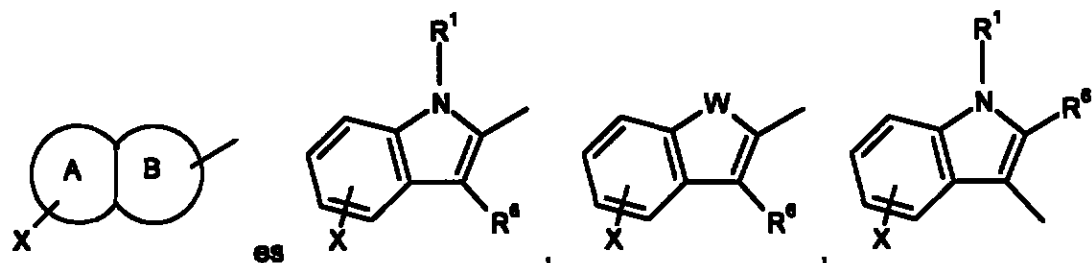
DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta invención comprende compuestos de fórmula (I):

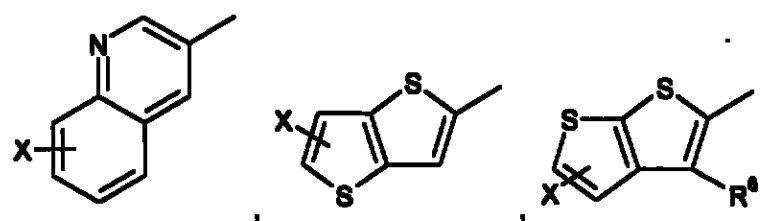
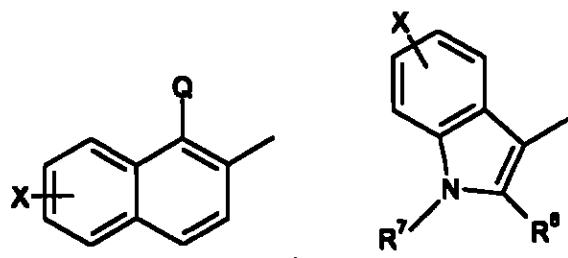


en la cual:

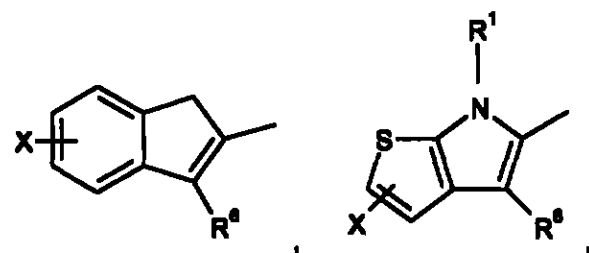
5

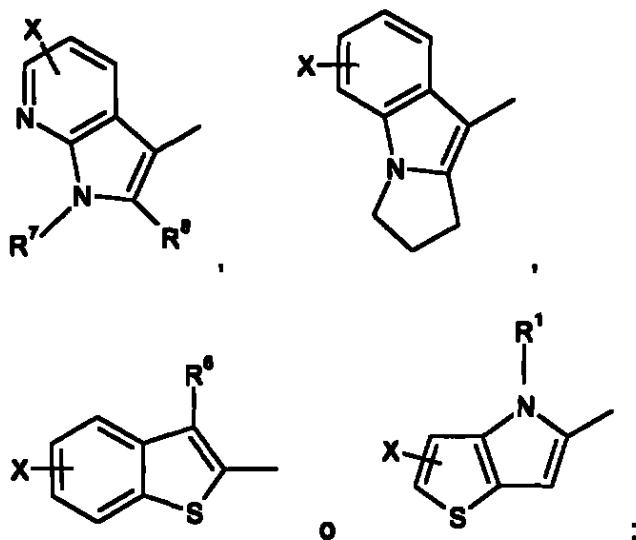


10

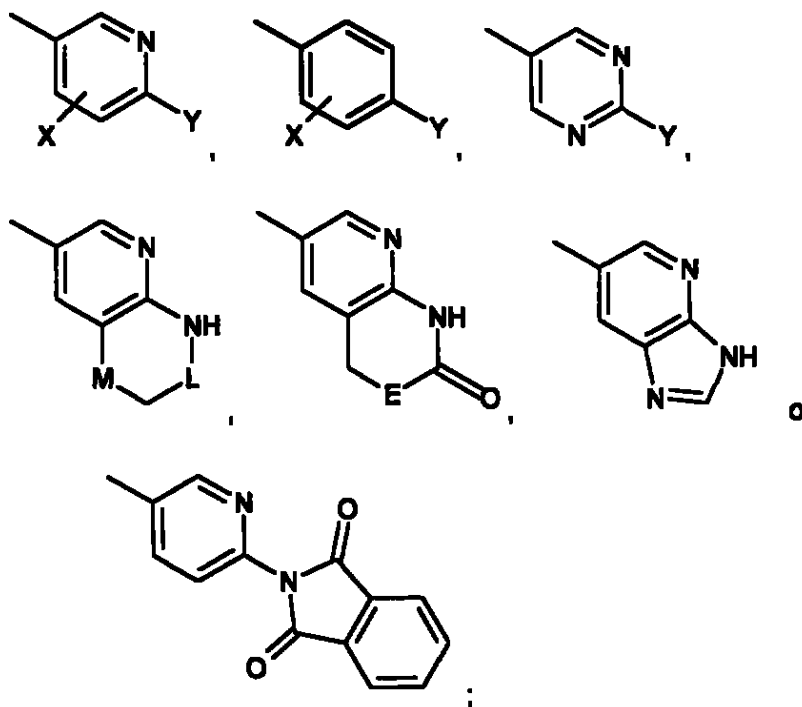


15





- 5 R^1 es H o alquilo C_{1-4} ;
 R^2 es H, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ;
 R^3 es



10

R^4 es H o alquilo C_{1-4} ;



- 15 indica que uno de los dos enlaces indicados es un doble enlace y el otro es un enlace sencillo;

R^5 es CH_2 cuando el enlace al cual está unido es un doble enlace; o R^5 es H o alquilo C_{1-4} cuando el enlace al cual está unido es un enlace sencillo;

R^6 es H o alquilo C_{1-4} ;

- 20 R^7 es H, alquilo C_{1-6} o -alquilo C_{0-6} -Ar;

Y es H, alquilo C_{1-4} , $N(R'')_2$, $NHC(O)R'$, $NHCH_2C(O)R'$ o $NHC(O)CH=CHR'$;

cada X es independientemente H, alquilo C_{1-4} , CH_2OH , OR' , SR' , CN, $N(R'')_2$, $CH_2N(R'')_2$,

NO_2 , CF_3 , $\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{CON}(\text{R}')_2$, COR' , $\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, F , Cl , Br , I o $-\text{S}(\text{O})_r\text{CF}_3$;

W es S o O;

Q es H o alquilo C_{1-4} ;

M es CH_2 o O;

5 L es CH_2 o $\text{C}(\text{O})$;

E es O o NR' ;

cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6} o -alquilo $\text{C}_{0-5}\text{-Ar}$; y

r es 0, 1 ó 2;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

10 También se incluyen en la invención los complejos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención. En los casos en que los compuestos de esta invención pueden presentar uno o más centros quirales, a menos que se especifique, esta invención incluye cada compuesto racémico exclusivo, así como cada compuesto no racémico exclusivo.

15 En los casos en que los compuestos presentan dobles enlaces carbono-carbono insaturados, ambos isómeros cis (Z) y trans (E) se encuentran dentro del alcance de esta invención. En los casos en los cuales pueden existir formas tautómeras, como ceto-enol



tautómeros, como

20 y



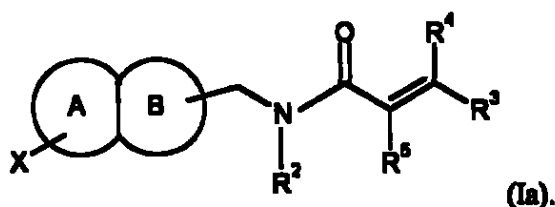
cada forma tautómera se considera incluida dentro de esta invención, tanto si existe en equilibrio como si se encuentra bloqueada en una forma mediante una sustitución apropiada con R' .

25 El significado de cada sustituyente en cada uno de los casos es independiente de su significado, o del significado de cualquier otro sustituyente en cualquier otro caso.

También se incluyen en esta invención los profármacos de los compuestos de esta invención. Se considera profármaco cualquier vehículo unido de modo covalente, que libera el fármaco parental activo según la fórmula (I) *in vivo*.

30 Los compuestos de fórmula (I) Inhiben la Fab I. La inhibición de esta enzima resulta útil en el tratamiento de infecciones bacterianas. Además, los compuestos de esta invención pueden resultar útiles como agentes antifúngicos. Además, los compuestos pueden resultar útiles junto con antibióticos conocidos.

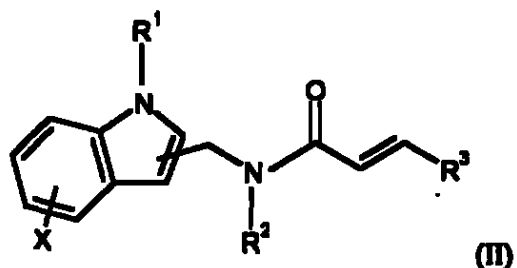
35 Con respecto a la fórmula (I), esta invención preferiblemente incluye los compuestos de fórmula (Ia):



2

en la cual R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X son como se ha definido para los compuestos de fórmula (I).

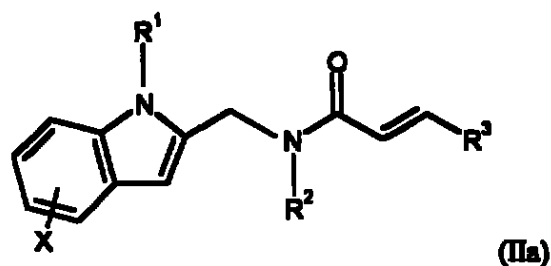
Con respecto a la fórmula (I), esta invención preferiblemente incluye los compuestos de fórmula (II):



5

en la cual R^1 , R^2 , R^3 y X son como se ha definido para los compuestos de fórmula (I).

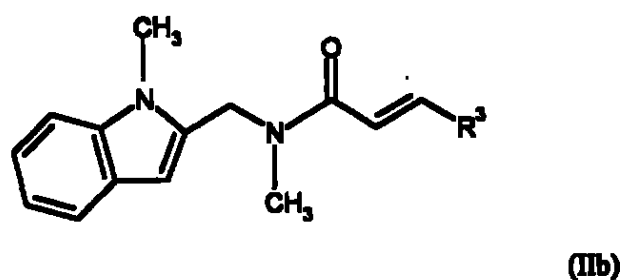
Con respecto a la fórmula (II), esta invención preferiblemente incluye los compuestos de fórmula (IIa):



10

en la cual R^1 , R^2 , R^3 y X son como se ha definido para los compuestos de fórmula (I).

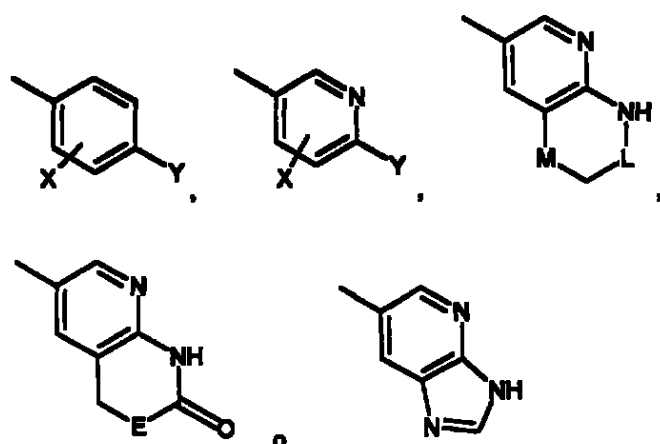
En particular, con respecto a la fórmula (II), esta invención preferiblemente incluye los compuestos de fórmula (IIb):



15

en la cual R^3 es como se ha definido para los compuestos de fórmula (I).

De forma adecuada, con respecto a la fórmula (I), R^3 es



en las cuales X, Y, M, L y E son como se ha definido para los compuestos de fórmula (I).

Los representantes de los nuevos compuestos de esta invención son los compuestos de los ejemplos 1-88, que aparecen más adelante. Los compuestos de esta invención son inhibidores de la Fab I útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas.

5 Dos compuestos de esta invención, la (E)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida y la (E)-N-metil-N-(2-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida, son inhibidores duales de Fab I/Fab K. Estos compuestos presentan el potencial de ser antibióticos de amplio espectro.

10 Las abreviaturas y los símbolos que habitualmente se utilizan en las técnicas químicas y peptídicas se emplean en la presente para describir los compuestos de esta invención. En general, las abreviaturas de los aminoácidos siguen la IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature, como se describe en *Eur. J. Biochem.*, 158, 9 (1984).

15 Alquilo C₁₋₄, tal como se aplica en la presente, significa un grupo alquilo opcionalmente sustituido de 1 a 4 átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo. Alquilo C₁₋₅ además incluye pentilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo, y sus isómeros alifáticos sencillos. Alquilo C₆₋₄ y alquilo C₆₋₈ además indican que no es necesario que un grupo alquilo esté presente (por ejemplo, que está presente un enlace covalente).

20 Cualquier alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₅ puede estar opcionalmente sustituido con el grupo R^x, que puede encontrarse sobre cualquier átomo de carbono que produzca una estructura estable, y que pueda encontrarse disponible mediante las técnicas sintéticas convencionales. Los grupos adecuados para R^x son alquilo C₁₋₄, OR', SR', CN, N(R')₂, CH₂N(R')₂, -NO₂, -CF₃, -CO₂R', -CON(R')₂, -COR', -NR'C(O)R', F, Cl, Br, I o -S(O)₂CF₃, y R' y r son como se ha definido para los compuestos de fórmula (I).

Halógeno o halo significan F, Cl, Br y I.

Ar o arilo, tal como se aplican en la presente, significan fenilo o naftilo, o fenilo o naftilo sustituidos con uno a tres sustituyentes, como los descritos anteriormente para alquilo, o sustituidos con metilendioxi.

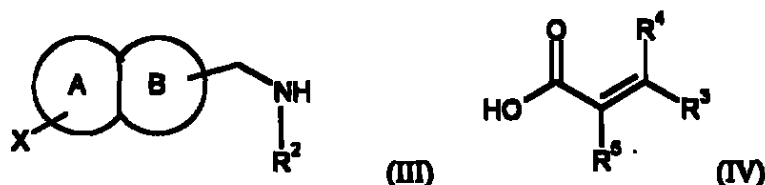
30 Het o heterociclo indican un anillo monocíclico de cinco o seis eslabones opcionalmente sustituido, o un anillo bicíclico de nueve o diez eslabones que contienen de uno o tres heteroátomos seleccionados del grupo del nitrógeno, oxígeno y azufre, que son estables y que pueden resultar disponibles mediante síntesis química convencional. Los heterociclos ilustrativos son benzofurilo, benzimidazolilo, benzopiraniilo, benzotienilo, furilo, 35 imidazolilo, indolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piridinilo, tiazolilo, tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y tetra- y perhidroquinolinilo e -isoquinolinilo. Cualquier combinación accesible de hasta tres sustituyentes sobre el anillo Het, como las definidas anteriormente para alquilo, que resultan disponibles mediante síntesis química y son estables, se encuentran dentro del alcance de la presente 40 invención.

En la presente se abrevian ciertos grupos radicales. t-Bu indica el radical terc-butilo, Boc indica el radical t-butiloxycarbonilo, Fmoc indica el radical fluorenilmetoxycarbonilo, Ph indica el radical fenilo, Cbz indica el radical benziloxycarbonilo, Bn indica el radical bencilo, Me indica metilo, Et indica etilo, Ac indica acetilo, Alk indica alquilo C₁₋₄, Nph indica 1- ó 2-naftilo y cHex indica ciclohexilo. Tet indica 5-tetrazolio.

En la presente se abrevian ciertos reactivos. DCC indica diciclohexilcarbodiimida, DMAP indica dimetilaminopiridina, EDC indica hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, HOBT indica 1-hidroxibenzotriazol, THF indica tetrahidrofurano, DIEA indica diisopropiletilamina, DEAD indica azodicarboxilato de dietilo, PPh₃ indica trietilfosfina, DIAD indica azodicarboxilato de diisopropilo, DME indica dimetoxietano, DMF indica dimetilformamida, NBS indica N-bromosuccinimida, Pd/C indica un catalizador de paladio sobre carbono, PPA indica poli(ácido fosfórico), DPPA indica difenilfosforil azida, BOP indica hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, HF indica ácido fluorhídrico, TEA indica trietilamina, TFA indica ácido trifluoroacético, PCC indica clorocromato de piridinio.

En general, los compuestos de esta invención se preparan:

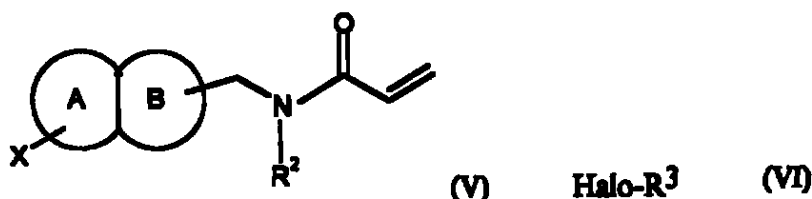
(i) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula



(IV):

en las cuales R², R³, R⁴, R⁵ y X son como se ha definido en la fórmula (I), con cualquier grupo funcional reactivo protegido, en presencia de EDC y HOBT;

(ii) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula



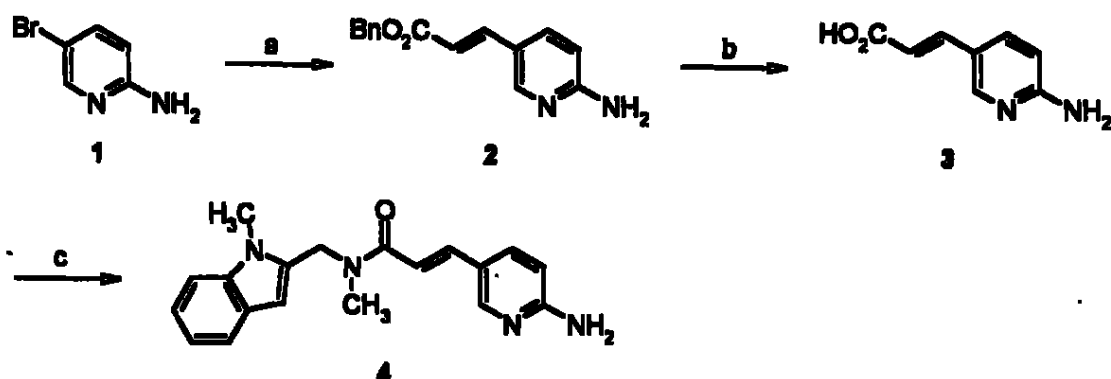
(VI):

en las cuales R², R³ y X son como se ha definido en la fórmula (I) y Halo es Br, Cl, F o I, con cualquier grupo funcional reactivo protegido, en presencia de una sal de paladio(II), un ligando de fosfina y una base;

y después eliminar cualquier grupo protector, y opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

En particular, los compuestos de fórmula (I) se preparan por los métodos generales descritos en los esquemas que aparecen a continuación.

Esquema I



(a) acrilato de bencilo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(\text{i-Pr})_2\text{NEt}$, propionitrilo; (b) NaOH 1,0 N, MeOH ;
 5 (c) 1-metil-2-(metilaminometil)indol, EDC, $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$, Et_3N , DMF.

Un derivado haloaromático adecuado, por ejemplo 2-amino-5-bromopiridina (I-1), reacciona con un éter α,β -insaturado apropiado, por ejemplo acrilato de bencilo, en una reacción de tipo Heck (véase Heck, *Org. Reactions*, 1982, 27, 345) para producir I-2. La reacción es mediada por una especie de paladio(0), y en general se lleva a cabo en un
 10 disolvente inerte, como CH_3CN , propionitrilo o tolueno, en presencia de un captador de ácidos apropiado, como trietilamina (Et_3N) o diisopropiletilamina ($(\text{i-Pr})_2\text{NEt}$). Las fuentes típicas de las especies de paladio(0) incluyen acetato de paladio(II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) y cloruro de paladio(II) (PdCl_2), y a menudo se incluyen ligandos de fosfina, por ejemplo trifenilfosfina (PPh_3) o tri-orto-tolilfosfina ($\text{P}(\text{tol})_3$). El éster etílico de I-2 se hidroliza utilizando una base
 15 acuosa, por ejemplo LiOH en THF acuoso o NaOH en metanol o etanol acuosos, y la sal carboxilato intermedia se acidifica con un ácido adecuado, por ejemplo TFA o HCl , para producir el ácido carboxílico I-3. El ácido carboxílico de I-3 se convierte en una forma activada utilizando, por ejemplo, EDC y HOBT, o SOCl_2 , y la forma activada después se hace reaccionar con una amina apropiada, por ejemplo 1-metil-2-(metilaminometil)indol, en
 20 un disolvente adecuado como DMF, CH_2Cl_2 o CH_3CN , para producir I-4. Dependiendo de si se necesita la neutralización del ácido, puede utilizarse una base añadida, como trietilamina (Et_3N), diisopropiletilamina ($(\text{i-Pr})_2\text{NEt}$) o piridina.

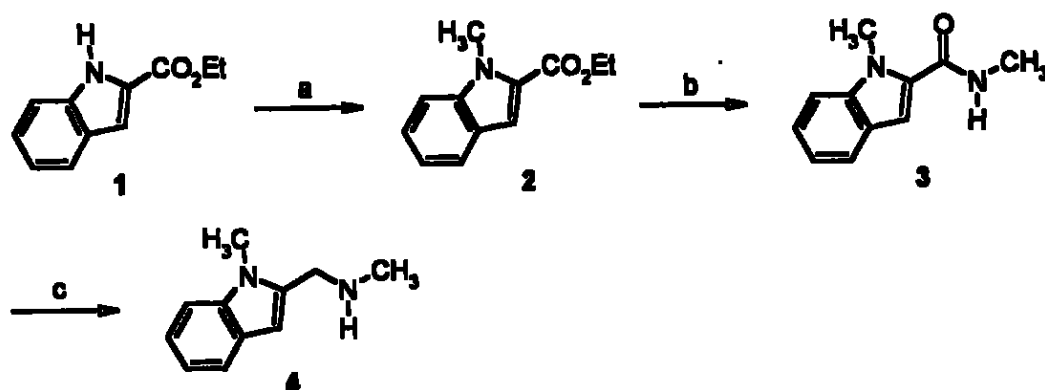
Se conocen muchos otros métodos para convertir un ácido carboxílico en una amida, y pueden encontrarse en libros de consulta convencionales, como "Compendium of
 25 Organic Synthetic Methods", vol. I-VI (publicado por Wiley-Interscience), o Bodansky, "The Practice of Peptide Synthesis" (publicado por Springer-Verlag), que se incorporan en la presente como referencia.

Los reactivos de acoplamiento de amida tal como se utilizan en la presente denotan reactivos que pueden utilizarse para formar enlaces peptídicos. Los métodos de
 30 acoplamiento típicos emplean carbodiimidas, anhídridos activados y haluros de acilo y de ésteres. Los reactivos que son típicos son EDC, DCC, DPPA, PPA, reactivo BOP, HOBT, N-hidroxisuccinimida y cloruro de oxalilo.

16

De forma típica, la amina se acopla a través de su grupo amino libre, a un sustrato de ácido carboxílico adecuado, utilizando un agente de acoplamiento de carbodiimida adecuado, como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), opcionalmente en presencia de catalizadores como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y dimetilaminopiridina (DMAP). También resultan adecuados otros métodos, como la formación de haluros de ácido, anhídrido o éster activados, del carboxilo libre del sustrato ácido protegido de forma adecuada, y la posterior reacción con la amina libre, opcionalmente en presencia de una base. Por ejemplo, un ácido benzoico se trata con un disolvente anhidro, como cloruro de metileno o tetrahidrofurano (THF), en presencia de una base, como N-metilmorfolina, DMAP o una trialkilamina, con cloroformiato de isobutilo para formar el "anhídrido activado", que posteriormente se hace reaccionar con la amina libre.

Esquema II

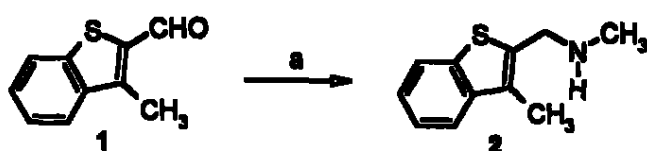


(a) NaH, MeI, DMF; (b) CH₃NH₂, H₂O, MeOH; (c) LiAlH₄, THF.

Los compañeros de acoplamiento de amina utilizados en la presente invención se prepararon mediante métodos establecidos muy conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la amina II-4 se prepara por el sencillo procedimiento indicado en el esquema II. El indol-2-carboxilato de etilo (II-1) disponible en el mercado se desprotona con una base adecuada, en general hidruro de sodio (NaH), y la sal sódica intermedia se hace reaccionar con un agente alquilante apropiado, por ejemplo yoduro de metilo, para producir II-2. En general, para esta reacción se prefieren disolventes polares, como DMF, THF o sus mezclas. El compuesto II-2 puede convertirse convenientemente en II-3 mediante reacción con un exceso de una amina, como metilamina, en un disolvente polar, en general H₂O o una mezcla de H₂O y metanol. Como alternativa, el éster de II-2 puede saponificarse bajo condiciones convencionales, de forma típica con un hidróxido de metal alcalino como LiOH, NaOH o KOH, en un disolvente acuoso, como THF, etanol o metanol, y el ácido carboxílico resultante puede convertirse en la amida deseada. Los métodos típicos para formar amidas se describen en el esquema I. La reducción de la amida II-3 a la amida II-4 se lleva a cabo de modo típico con hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄) en THF a reflujo, aunque pueden usarse muchos otros métodos para reducir las amidas a aminas. Estos métodos son muy conocidos en los expertos en la técnica, y pueden encontrarse en volúmenes de referencia convencionales, como "Compendium of Organic Synthetic Methods" (publicado por Wiley-

Interscience).

Esquema III

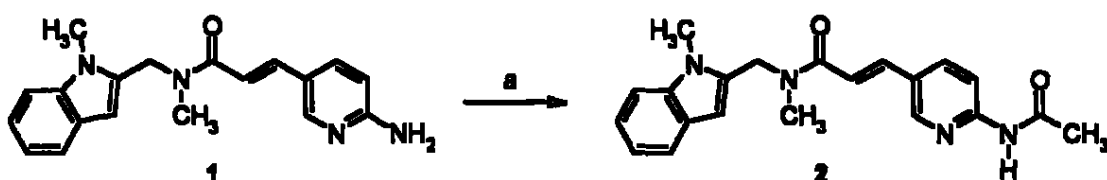


(a) CH_3NH_2 , NaCNBH_3 , MeOH .

5 Los compañeros de acoplamiento de amina utilizados en la presente invención también pueden prepararse mediante la aminación reductora de un aldehído apropiado (esquema III). Este método, que es muy conocido por los expertos en la técnica, implica la conversión inicial de un aldehído en una imina intermedia, que después se reduce, a menudo in situ, para producir la amina. Por ejemplo, el aldehído III-1 disponible en el

10 mercado reacciona con una amina apropiada, por ejemplo metilamina, para producir una imina intermedia (que no aparece), que se reduce in situ a la amina III-2 mediante reacción con un agente reductor adecuado, generalmente clonoborohidruro de sodio o (triacetoxi)borohidruro de sodio. Con frecuencia, la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido, como ácido acético, en un disolvente polar como metanol o DMF.

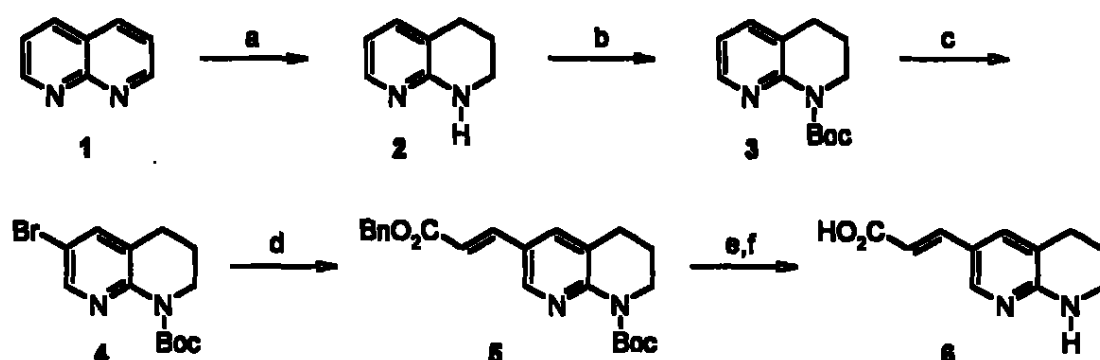
Esquema IV



(a) Ac_2O , NaHCO_3 , THF.

La amina del compuesto IV-1 (preparada según se describe en el esquema I) reacciona con una diversidad de agentes acilantes para producir amidas, sulfonamidas, ureas y carbamatos. Por ejemplo, IV-1 reacciona con anhídrido acético (Ac_2O) en un disolvente neutro, de forma típica THF, en presencia de una base adecuada, como bicarbonato de sodio (NaHCO_3), para producir IV-2. Otros agentes acilantes, incluyendo haluros de sulfonilo, isocianatos y clorocarbonatos, también participan en esta reacción para producir sulfonamidas, ureas y carbamatos, respectivamente.

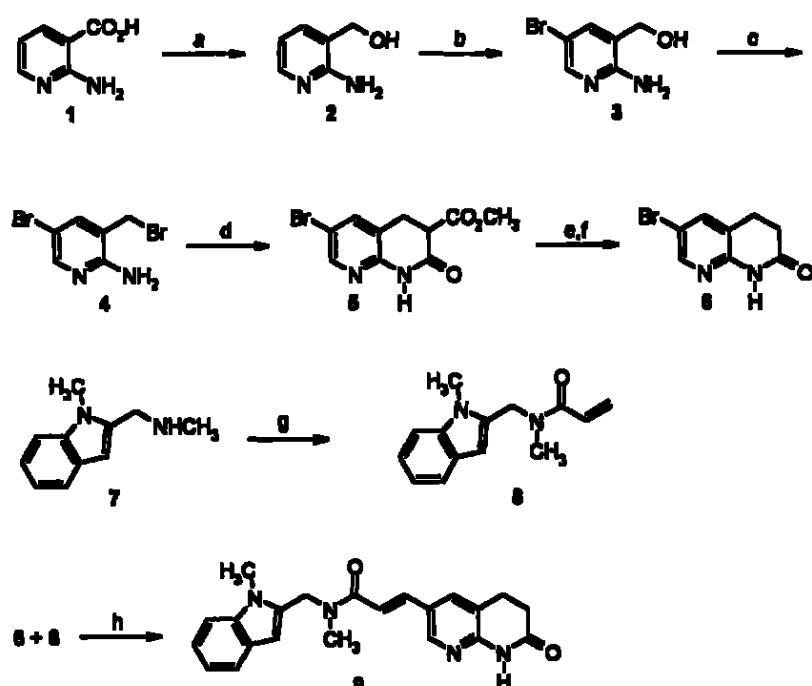
Esquema V



(a) H_2 , Pd/c, EtOH; (b) $(Boc)_2O$, LHMDS, THF; (c) NBS, AcOH, CH_2Cl_2 ; (d) acrilato de bencilo, $Pd(OAc)_2$, $P(o-tol)_3$, $(i-Pr)_2NEt$, propionitrilo; (e) HCl 4 N/dioxano; (f) LiOH, H_2O , MeOH.

La 1,8-naftiridina (V-1) puede reducirse de modo selectivo a 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (V-2) mediante reacción con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador adecuado, preferiblemente paladio metálico sobre carbono activado (Pd/C), en un disolvente inerte, en general MeOH, EtOH, EtOAc o sus mezclas. V-2 se convierte es un derivado protegido de modo apropiado, por ejemplo el derivado protegido con N-Boc V-3, mediante reacción con un dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base apropiada, preferiblemente hexametildisilazida de litio (LHMDS). El grupo protector para la amina debe ser compatible con la química posterior, y tiene que poder eliminarse con facilidad cuando se desee. Los métodos para la protección de las aminas son muy conocidos por los expertos en la técnica, y se describen en volúmenes de referencia convencionales, como en Green "Protective Groups in Organic Synthesis" (publicado por Wiley-Interscience). V-3 se bromo de modo selectivo en la posición 6 mediante reacción con un agente bromador adecuado, como bromo (Br_2) o N-bromosuccinimida (NBS). Los disolventes típicos para la reacción de bromación incluyen CH_2Cl_2 , CCl_4 , MeOH, AcOH o sus mezclas. La 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina resultante V-4 participa en una reacción de Heck como se describe en el esquema I, para producir V-5. La eliminación del grupo protector Boc se lleva a cabo bajo condiciones ácidas convencionales muy conocidas por los expertos en la técnica (véase Green arriba), y el éster bencílico se saponifica como se describe en el esquema I, para producir V-6.

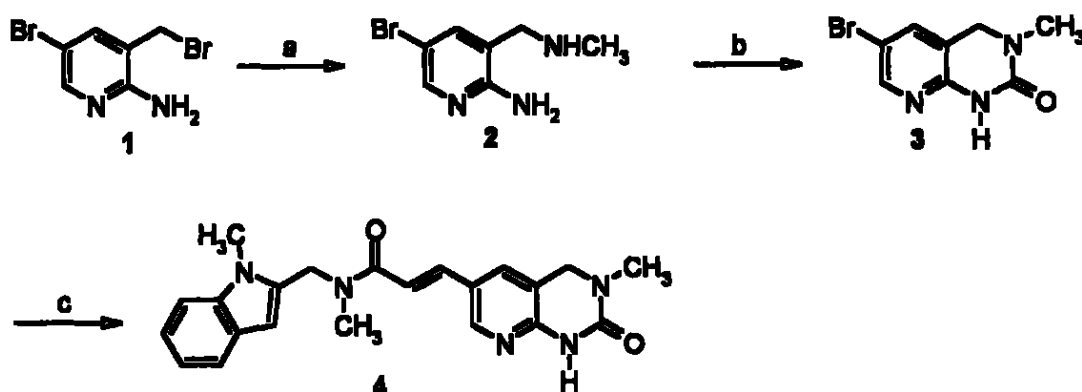
Esquema VI



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

El ácido 2-aminonicotínico disponible en el mercado (VI-1) se reduce al alcohol VI-2 bajo condiciones convencionales (LiAlH_4 , THF), y el anillo aromático de VI-2 se bromo utilizando, por ejemplo, bromo o N-bromosuccinimida (NBS), en un disolvente neutro como CH_2Cl_2 , para producir VI-3. Tras la reacción con HBr al 48%, VI-3 se convierte en bromo VI-4, que reacciona con un diéster del ácido malónico, por ejemplo malonato de dimetilo, en presencia de una base adecuada, de forma típica metóxido de sodio, en un disolvente alcohólico como metanol, para producir el derivado de naftiridona VI-5. La saponificación y la neutralización bajo condiciones convencionales produce un ácido carboxílico intermedio (que no aparece), que de modo típico no se aísla, sino que se somete a una descarboxilación tras un calentamiento suave, para producir la naftiridona VI-6. Este compuesto reacciona con la acrilamida VI-8 en una reacción de tipo Heck como se describe en el esquema I, para producir VI-9. Como alternativa, VI-6 puede convertirse en VI-7 según el procedimiento general descrito en el esquema I para la conversión de I-1 en I-4. La acrilamida VI-8 se prepara de forma conveniente mediante la reacción de la amina VI-7 (véase el esquema II) con una forma activada del ácido acrílico, en una reacción formadora de enlace amida. Las condiciones típicas para la formación de amidas se describen en el esquema I, y son muy conocidas por los expertos en la técnica.

Esquema VII

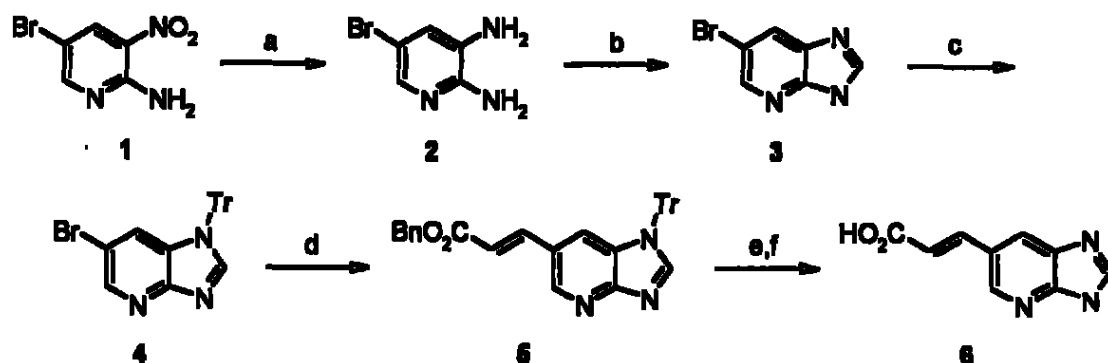


(a) CH_3NH_2 , H_2O , THF; (b) $(\text{MeO})_2\text{C}=\text{O}$, NaOMe, MeOH; (c) compuesto VI-8, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(\text{i-Pr})_2\text{NEt}$, propionitrilo.

El bromuro bencilico VII-1, preparado según se describe en el esquema VI, reacciona con una amina, por ejemplo metilamina acuosa, para producir la amina bencilica VII-2. En general, para esta reacción se prefieren disolventes polares, como DMF, THF, DMSO o sus mezclas. VII-2 reacciona con un carbonato de dialquilo, preferiblemente carbonato de dimetilo, en presencia de una base adecuada, de modo típico metóxido de sodio, en un disolvente alcohólico, en general metanol, para producir el derivado de urea cíclico VII-3. Este compuesto se convierte en VII-4 mediante reacción con el compuesto VI-8, según se describe en el esquema VI.

10

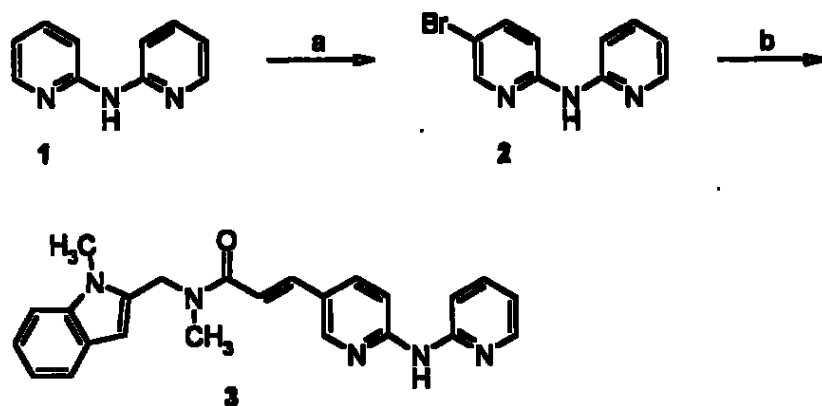
Esquema VIII



(a) $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH; (b) HCO_2H al 96%; (c) TrCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; (d) acrilato de bencilo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(\text{i-Pr})_2\text{NEt}$, propionitrilo; (e) HCl 4 N/dioxano; (f) NaOH , H_2O , MeOH .

- 5 El grupo nitró de la 2-amino-5-bromo-3-nitropiridina disponible en el mercado (VIII-1) se reduce bajo condiciones convencionales utilizando, por ejemplo, cloruro de estaño(II) en EtOH. La diamina resultante, VIII-2, reacciona con el ácido fórmico, o un equivalente apropiado, para producir el derivado de imidazopiridina VIII-3. Este compuesto se convierte en un derivado protegido de modo adecuado, por ejemplo el derivado protegido con N-tritilo
- 10 VIII-4, mediante reacción con cloruro de tritilo en presencia de una base apropiada, de forma típica trietilamina o diisopropiletilamina. Los disolventes típicos para esta reacción incluyen CH_2Cl_2 , DMF o sus mezclas. Como se ha analizado en el esquema V, el grupo protector para la amina debe ser compatible con la química posterior, y debe poder retirarse con facilidad cuando se desee. VIII-4 se convierte en VIII-6 según el procedimiento
- 15 general descrito en el esquema V.

Esquema IX

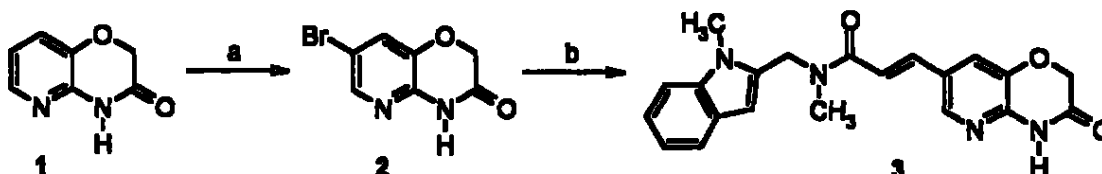


(a) Br_2 , AcOH; (b) N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(\text{i-Pr})_2\text{NEt}$, propionitrilo.

- 20 La 2,2'-dipiridilamina disponible en el mercado (IX-1) se monobroma en la posición 5 mediante reacción con un agente bromador adecuado, como bromo (Br_2) o N-bromosuccinimida (NBS). Los disolventes típicos para la reacción de bromación incluyen CH_2Cl_2 , CCl_4 , MeOH , AcOH o sus mezclas. El derivado de monobromo resultante IX-2 reacciona con la N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida en una reacción de tipo
- 25 Heck como se ha descrito en el esquema I, para producir IX-3.

A1

Esquema X



(a) Br₂, AcOH; (b) N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida, Pd(OAc)₂, P(o-tol)₃, (i-Pr)₂NEt, propionitrilo.

La 2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona disponible en el mercado (X-1) se bromo de modo selectivo en la posición 5 mediante reacción con un agente bromador adecuado, como bromo (Br₂) o N-bromosuccinimida (NBS). Los disolventes típicos para la reacción de bromación incluyen CH₂Cl₂, CCl₄, MeOH, AcOH o sus mezclas. El derivado de monobromo resultante X-2 reacciona con la N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida en una reacción de tipo Heck como se ha descrito en el esquema I, para producir X-3.

Las sales de adición de ácidos de los compuestos se preparan de una manera convencional en un disolvente adecuado, a partir del compuesto parental y un exceso de ácido, como ácido clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, maleico, succínico o metanosulfónico. Ciertos compuestos forman sales internas o bipolares que pueden ser aceptables. Las sales catiónicas se preparan tratando el compuesto parental con un exceso de un reactivo alcalino, como un hidróxido, carbonato o alcóxido, que contenga el catión apropiado; o con una amina orgánica apropiada. Los cationes como Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ y NH₄⁺ son ejemplos concretos de cationes presentes en sales farmacéuticamente aceptables.

Esta invención también suministra una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en la preparación de un medicamento. Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula (I), preparados como se ha descrito en la presente anteriormente, pueden formularse como disoluciones o polvos liofilizados para la administración parenteral. Los polvos pueden reconstituirse mediante la adición de un diluyente adecuado u otro vehículo farmacéuticamente aceptable antes del uso. La formulación líquida puede ser una disolución acuosa, isotónica y tamponada. Los ejemplos de diluyentes adecuados son la disolución salina isotónica normal, dextrosa al 5% en agua convencional, o una disolución de acetato de amonio o sodio tamponada. Esta formulación resulta especialmente adecuada para la administración parenteral, pero también puede utilizarse para la administración oral, o introducirse en un inhalador o nebulizador de dosis dosificada para la insuflación. Puede resultar deseable añadir excipientes como polivinilpirrolidona, gelatina, hipromelosa, goma arábica, polietilenglicol, manitol, cloruro de sodio o citrato de sodio.

Como alternativa, estos compuestos pueden encapsularse, formarse en comprimidos o prepararse en una emulsión o jarabe para la administración oral. Pueden

añadirse vehículos sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables para mejorar o estabilizar la composición, o para facilitar la preparación de la composición. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, sulfato de calcio dihidratado, arcilla blanca, estearato de magnesio o ácido esteárico, talco, pectina, goma arábiga, agar o gelatina. Los vehículos líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahuate, aceite de oliva, disolución salina y agua. El vehículo también puede incluir un material de liberación sostenida, como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, por sí solos o con una cera. La cantidad de vehículo sólido varía, pero preferiblemente estará entre aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Las preparaciones farmacéuticas se fabrican siguiendo las técnicas convencionales de la farmacia, que implican triturar, mezclar, granular y comprimir, cuando resulte necesario, para las formas en comprimidos; o triturar, mezclar y rellenar para las formas en cápsulas de gelatina dura. Cuando se utiliza un vehículo líquido, la preparación se encontrará en forma de un jarabe, elixir, emulsión o una suspensión acuosa o no acuosa. Esta formulación líquida puede administrarse directamente por vía oral, o introducirse en una cápsula de gelatina blanda.

Para la administración rectal, los compuestos de esta invención también pueden combinarse con excipientes, como mantequilla de cacao, glicerina, gelatina o polietilenglicoles, y moldearse en forma de supositorio.

Para la administración tópica, los compuestos de esta invención pueden combinarse con diluyentes para tomar la forma de ungüentos, geles, pastas, cremas, polvos o aerosoles. Las composiciones que son ungüentos, geles, pastas o cremas contienen diluyentes, por ejemplo, grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estas sustancias. Las composiciones que son polvos o aerosoles contienen diluyentes, por ejemplo lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Además, para la administración tópica oftalmológica, los vehículos típicos son agua, mezclas de agua y disolventes miscibles en agua, como alcoholes inferiores o aceites vegetales, y polímeros no tóxicos solubles en agua, por ejemplo derivados de celulosa, como hipromelosa.

Los compuestos descritos en la presente son inhibidores de la Fab I, y resultan útiles para tratar infecciones bacterianas. Por ejemplo, estos compuestos resultan útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas, como por ejemplo infecciones del tracto respiratorio superior (por ejemplo otitis media, traqueitis bacteriana, epiglotitis aguda, tiroiditis), del tracto respiratorio inferior (por ejemplo empiema, abscesos pulmonares), cardíacas (por ejemplo endocarditis infecciosa), gastrointestinales (por ejemplo diarrea secretora, abscesos esplénicos, abscesos retroperitoneales), del SNC (por ejemplo abscesos cerebrales), del ojo (por ejemplo blefaritis, conjuntivitis, queratitis, endoftalmitis, celulitis preseptal y orbital, dacriocistitis), del riñón y del tracto urinario (por ejemplo epididimitis, abscesos intrarrenales y perinéfricos, síndrome del choque tóxico), de la piel

(por ejemplo impétigo, foliculitis, abscesos cutáneos, celulitis, infección de heridas, miositis bacteriana), y de huesos y articulaciones (por ejemplo artritis séptica, osteomielitis). Además, los compuestos de esta invención pueden resultar útiles como agentes antifúngicos. Además, los compuestos pueden resultar útiles junto con antibióticos conocidos.

Los compuestos de esta invención se administran al paciente de tal manera que la concentración del fármaco resulta suficiente para tratar infecciones bacterianas. La composición farmacéutica que contiene el compuesto se administra en una dosis oral desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, tomados una o varias veces diarias, de una manera coherente con el trastorno del paciente. Preferiblemente, la dosis oral será desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, aunque la dosis puede variar dependiendo de la edad, peso corporal y síntomas del paciente. Para la terapia aguda, se prefiere la administración parenteral. Una infusión intravenosa del compuesto de fórmula (I) en dextrosa al 5% en agua o disolución salina normal, o una formulación similar con excipientes adecuados, es lo más eficaz, aunque también resulta útil una inyección en embolada intramuscular. El nivel y métodos concretos mediante los cuales se administran los compuestos pueden ser determinados con facilidad por un experto en la técnica.

Los compuestos pueden ensayarse en uno de los diversos ensayos biológicos para determinar la concentración de compuesto requerida para obtener un efecto farmacológico dado.

Clonación de la FabI de *S. aureus*:

El gen *fabI* se clonó a partir del DNA cromosómico de *S. aureus* cepa WCUH29, utilizando la reacción en cadena de la polimerasa. La amplificación se llevó a cabo utilizando DNA-polimerasa de *Taq* (BRL) y los siguientes cebadores:

5'-CGCCTCGAGATGTTAAATCTTGAAAACAAAACATATGTC-3' y

5'-CGCGGATCCAATCAAGTCAGGTTGAAATATCCA-3' (los sitios *XhoI* y *BamHI* están subrayados). El fragmento resultante entonces se digirió con *XhoI* y *BamHI*, y se ligó en el vector de expresión digerido con *XhoI* y *BamHI* pET-16b (Novagen), produciendo pET-His₁₀-*fabI*. La secuencia del gen de *fabI* se confirmó mediante secuenciación en ciclos automática, utilizando una máquina de Applied Biosystems modelo 377. Se construyó la versión sin marcar de pET-*fabI* digiriendo pET-His₁₀-*fabI* con *NcoI* y *NdeI* para eliminar un fragmento de 97 pb que codifica el marcador His 10, el sitio de rotura del factor Xa y los primeros 8 aminoácidos de FabI, y sustituyéndolo por un conector que codifica los primeros 8 aminoácidos de FabI más un resto glicina entre el iniciador metionina y la lisina en la posición 2. Este plásmido se denominó pET-*fabI*. El conector se preparó asociando los dos oligonucleótidos siguientes:

5'-CATGGGCTTAAATCTTGAAAACAAAACA-3' y

5'-TATGTTTTGTTTTCAAGATTTAAGCC-3'. La secuencia conectora en pET-*fabI* se confirmó mediante secuenciación dideoxi. Sólo se utilizó FabI nativa para la evaluación del

74

compuesto. Para la sobreproducción de FabI nativa, el plásmido pET-fabI se transformó en células BL21(DE3) (Novagen), para formar la cepa BL21(DE3):pET-fabI.

Purificación de FabI de *S. aureus*

La FabI de *S. aureus* se expresó como una proteína soluble en 10% de la proteína celular total, habiéndose recuperado 400 g de células de una fermentación de 15 l en medio fosfato de triptona. Las células se lisaron y la muestra se centrifugó. El sobrenadante resultante se filtró y purificó utilizando tres columnas de cromatografía consecutivas: columnas de cromatografía de intercambio iónico (Source 15Q), de afinidad con un tinte (azul de sefaroza) y de exclusión molecular (superosa 12). Después de pasar por las columnas, las fracciones que contenían FabI se reunieron, se concentraron y se comprobaron para determinar su pureza y actividad biológica.

Clonación de la FabI de *E. coli*

Un fragmento de PCR de tamaño correcto para la FabI de *E. coli* se amplificó mediante PCR a partir de DNA cromosómico de *E. coli*, se subclonó en el vector de clonación TOPO TA, y se verificó mediante análisis con endonucleasas de restricción + colonia de PCR. El presunto fragmento de PCR de FabI de *E. coli* se subclonó en el vector de expresión pBluePet. El clon de FabI se transformó en *E. coli* cepa BL21(DE3). Los estudios de expresión a pequeña escala mostraron una banda de proteína sobreexpresada de peso molecular correcto (aproximadamente 28 Kda) para la FabI de *E. coli* claramente visible tras la tinción con Coomassie de los geles de SDS-PAGE. La secuenciación del DNA de los constructos de expresión de FabI de *E. coli* mostraron que no había errores aparentes. La secuenciación de los aminoácidos N-terminales confirmó que la banda de proteínas sobreexpresadas era FabI de *E. coli*.

Purificación de FabI de *E. coli*

La FabI de *E. coli* se expresó como una proteína soluble en 15% de la proteína celular total, habiéndose recuperado 120 g de células de una fermentación de 3 l en matraces de agitación con caldo de cultivo terrífico modificado. Las células se lisaron y la muestra se centrifugó. El sobrenadante resultante se filtró y purificó utilizando tres columnas de cromatografía consecutivas: columnas de cromatografía de intercambio iónico (Source 15Q), de afinidad con un tinte (azul de sefaroza) y de exclusión molecular (superosa 12). Después de pasar por las columnas, las fracciones que contenían FabI se reunieron, se concentraron y se comprobaron para determinar su pureza y actividad biológica.

Ensayo de inhibición de enzimas de FabI de *S. aureus* (NADH):

Los ensayos se llevaron a cabo en placas de microvaloración de 96 pocillos de semiárea. Los compuestos se evaluaron en mezclas de ensayo de 50 µl que contenían NaADA 100 mM, pH 6,5 (ADA = ácido N-[2-acetamido]-2-iminodiacético), glicerol al 4%, crotonoil-CoA 0,25 mM, NADH 1 mM, y una dilución apropiada de FabI de *S. aureus*. Los inhibidores de forma típica variaban dentro del intervalo de 0,01-10 µM. Se controló el consumo de NADH durante 20 minutos a 30°C siguiendo el cambio en la absorbancia a

15

340 nm. Las velocidades iniciales se estimaron a partir de un ajuste exponencial de las curvas de progreso no lineales representadas por la pendiente de la tangente en $t = 0$ min. Se estimaron las Cl_{50} a partir de un ajuste de las velocidades iniciales a un patrón, un modelo de 4 parámetros, y se indicaron de modo típico como la media $\pm$ D.E. de determinaciones por duplicado. El triclosán, un agente antibacteriano comercial e inhibidor de la FabI, se incluye actualmente en todos los ensayos como control positivo. Los compuestos de esta invención poseen unas Cl_{50} desde aproximadamente 5,0 micromolar a aproximadamente 0,05 micromolar.

Ensayo de inhibición de enzimas de FabI de *S. aureus* (NADPH):

Los ensayos se llevaron a cabo en placas de microvaloración de 96 pocillos de semiárea. Los compuestos se evaluaron en mezclas de ensayo de 150 μ l que contenían NaADA 100 mM, pH 6,5 (ADA = ácido N-[2-acetamido]-2-iminodiacético), glicerol al 4%, crotonoil-CoA 0,25 mM, NADPH 50 μ M, y una dilución apropiada de FabI de *S. aureus*. Los inhibidores de forma típica variaban dentro del intervalo de 0,01-10 μ M. Se controló el consumo de NADPH durante 20 minutos a 30°C siguiendo el cambio en la absorbancia a 340 nm. Las velocidades iniciales se estimaron a partir de un ajuste exponencial de las curvas de progreso no lineales representadas por la pendiente de la tangente en $t = 0$ min. Se estimaron las Cl_{50} a partir de un ajuste de las velocidades iniciales a un patrón, un modelo de 4 parámetros, y se indicaron de modo típico como la media $\pm$ D.E. de determinaciones por duplicado. El triclosán, un agente antibacteriano comercial e inhibidor de la FabI, se incluye actualmente en todos los ensayos como control positivo.

Ensayo de inhibición de enzimas de FabI de *E. coli*:

Los ensayos se llevaron a cabo en placas de microvaloración de 96 pocillos de semiárea. Los compuestos se evaluaron en mezclas de ensayo de 150 μ l que contenían NaADA 100 mM, pH 6,5 (ADA = ácido N-[2-acetamido]-2-iminodiacético), glicerol al 4%, crotonoil-CoA 0,25 mM, NADH 50 μ M, y una dilución apropiada de FabI de *E. coli*. Los inhibidores de forma típica variaban dentro del intervalo de 0,01-10 μ M. Se controló el consumo de NADH durante 20 minutos a 30°C siguiendo el cambio en la absorbancia a 340 nm. Las velocidades iniciales se estimaron a partir de un ajuste exponencial de las curvas de progreso no lineales representadas por la pendiente de la tangente en $t = 0$ min. Se estimaron las Cl_{50} a partir de un ajuste de las velocidades iniciales a un patrón, un modelo de 4 parámetros, y se indicaron de modo típico como la media $\pm$ D.E. de determinaciones por duplicado. El triclosán, un agente antibacteriano comercial e inhibidor de la FabI, se incluye actualmente en todos los ensayos como control positivo. Los compuestos de esta invención poseen unas Cl_{50} desde aproximadamente 100,0 micromolar a aproximadamente 0,05 micromolar.

Preparación y purificación de crotonoil-ACP:

Las reacciones contenían 5 mg/ml de apo-ACP de *E. coli*, crotonoil-CoA 0,8 mM (Fluka), $MgCl_2$ 10 mM y ACP-sintasa de *S. pneumoniae* 30 μ M en NaHEPES 50 mM, pH 7,5. La mezcla se agitó con suavidad con un agitador magnético a 23°C durante 2 horas, y

la reacción se terminó mediante la adición de EDTA 15 mM. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de 0,2 micras (Millipore) y se aplicó a una columna MonoQ (Pharmacia) equilibrada con Tris-Cl 20 mM, pH 7,5. La columna se lavó con tampón hasta que todo el material no adherente se eliminó (tal como se observó mediante detección con UV), y la crotonoil-ACP se eluyó con un gradiente lineal de NaCl de 0 a 400 mM.

Ensayo de inhibición de enzimas de FabI de *S. aureus* utilizando crotonoil-ACP:

Los ensayos se llevaron a cabo en placas de microvaloración de 96 pocillos de semiárea. Los compuestos se evaluaron en mezclas de ensayo de 150 µl que contenían NaADA 100 mM, pH 6,5 (ADA = ácido N-[2-acetamido]-2-iminodiacético), glicerol al 4%, crotonoil-ACP 25 µM, NADPH 50 µM, y una dilución apropiada de FabI de *S. aureus* (aproximadamente 20 nM). Los inhibidores de forma típica variaban dentro del intervalo de 0,01-10 µM. Se controló el consumo de NADPH durante 20 minutos a 30°C siguiendo el cambio en la absorbancia a 340 nm. Las velocidades iniciales se estimaron a partir de un ajuste lineal de las curvas de progreso. Se estimaron las CI_{50} a partir de un ajuste de las velocidades iniciales a un patrón, un modelo de 4 parámetros (ecuación 1), y se indicaron de modo típico como la media $\pm$ D.E. de determinaciones por duplicado. Los compuestos de esta invención en este ensayo poseen unas CI_{50} desde aproximadamente 100,0 micromolar a aproximadamente 0,04 micromolar. La K_i aparente se calcula a partir de la ecuación 2, asumiendo que la inhibición es competitiva con la crotonoil-ACP.

Ecuación 1: $v = \text{distribución} / (1 + [I]/CI_{50})^s + \text{efecto de fondo}$

Ecuación 2: $K_i(ap) = CI_{50} / (1 + [S]/K_s)$

Ensayo de inhibición de enzimas de FabK

La FabK cataliza la reducción de enoil-ACP con la oxidación concomitante de NADH. La reducción de crotonoil-ACP a butiril-ACP puede controlarse siguiendo el cambio en la absorbancia a 340 nm, a medida que NADH se oxida.

Los ensayos se llevaron a cabo en placas de semiárea Costar 3896 en un volumen de ensayo final de 150 µl sobre un lector de placas Spectramax. Los sustratos (NADH y crotonoil-ACP) se incubaron con enzima FabK en ácido N-[2-acetamido]-2-iminodiacético (ADA) 100 mM, pH 6,5, NH_4Cl 100 mM, glicerol al 4% a 30°C, y la reacción se controló a 340 nm.

Utilizando el ensayo anterior, los compuestos se ensayaron para detectar la inhibición de FabK. Se añadieron 30 µl de inhibidor a un pocillo de la placa. Entonces se añadieron al pocillo 30 µl de una disolución madre de NADH 250 µM y 60 µl de una disolución madre de crotonoil-ACP 87,5 µM. La placa se incubó a 30°C durante 5 minutos. La reacción se inició añadiendo 30 µl de una disolución madre de enzima 6,25 nM al pocillo (también se preincubó a 30°C). La reacción entonces se controló a A340 durante 30 minutos a 30°C. Los controles positivos eran reacciones sin compuesto. Los controles negativos eran reacciones sin enzima y sin compuesto. Las concentraciones finales en la mezcla de ensayo eran crotonoil-ACP 25 µM, NADH 50 µM y enzima 1,25 nM.

Las CI_{50} se determinaron para los compuestos, llevando a cabo el ensayo a 8

concentraciones diferentes de compuesto (100 μ M-0,75 μ M) por duplicado. Las CI50 se calcularon utilizando un programa Grafit (v 4.09). Los dos inhibidores de FabK de esta invención presentan unas CI50 de aproximadamente 5 micromolar.

Ensayo de actividad antimicrobiana:

5 Se determinó la actividad antimicrobiana en células enteras por microdilución del caldo de cultivo utilizando el procedimiento recomendado por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), documento M7-A4, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically". El compuesto se ensayó en diluciones en dos veces en serie, que variaban desde 0,06 a 64 mcg/ml. Los organismos de
10 ensayo se seleccionaron de las siguientes cepas de laboratorio: *Staphylococcus aureus* Oxford, *Staphylococcus aureus* WCUH29, *Streptococcus pneumoniae* ERY2, *Streptococcus pneumoniae* 1629, *Streptococcus pneumoniae* N 1387, *Enterococcus faecalis* I, *Enterococcus faecalis* 7, *Haemophilus influenzae* Q1, *Haemophilus influenzae* NEMC1, *Moraxella catarrhalis* 1502, *Escherichia coli* 7623 AcrABEFD+, *Escherichia coli*
15 120 AcrAB-, *Escherichia coli* MG1655, *Escherichia coli* MG1658. La concentración mínima inhibitoria (CIM) se determinó como la concentración más baja de compuesto que inhibía el crecimiento visible. Se utilizó un lector de espejo para ayudar a la determinación del punto final de la CIM.

 El experto en la técnica podría considerar que cualquier compuesto con una CIM
20 menor que 256 μ g/ml es un compuesto guía potencial. Preferiblemente, los compuestos utilizados en los ensayos antimicrobianos de la presente invención presentan un valor de CIM menor que 138 μ g/ml. Más preferiblemente, dichos compuestos tienen un valor de CIM menor que 64 μ g/ml.

 Según la presente invención, los ensayos de inhibición de enzimas de Fab I y Fab K
25 preferidos utilizan crotonoil-ACP, en lugar de crotonoil-CoA, como sustrato. Por tanto, esta invención comprende la preparación y purificación de crotonoil-ACP y el uso de esta enzima purificada en los ensayos de inhibición de enzimas de Fab I y Fab K. La crotonoil-ACP se sintetiza utilizando ACP-sintasa de *S. pneumoniae*, para catalizar la adición de un grupo crotonoil desde la crotonoil-CoA a la proteína vehículo de apo-acilo (ACP) de *E. coli*.
30 Esta síntesis se lleva a cabo en presencia de cloruro de magnesio en NaHEPES, pH 7,5. La reacción finaliza en 2 horas a una temperatura de reacción de aproximadamente 20-30°C, preferiblemente a 23°C.

 La crotonoil-ACP purificada preparada anteriormente se utiliza entonces en los ensayos de Fab I y Fab K para determinar los inhibidores de la presente invención. Los
35 ensayos pueden llevarse a cabo, por ejemplo, en placas de semiárea Costar 3696, preferiblemente en un volumen de ensayo final de 150 μ l sobre un lector de placas Spectramax. Los sustratos preferidos utilizados en los métodos de la invención son NADH, NADPH, un análogo de NADH y crotonoil-ACP. También se suministran métodos preferidos que comprenden la etapa de incubar sustratos con Fab I o Fab K en ácido N-[2-acetamido]-2-iminodiacético (ADA) 100 mM, pH 6,5. Esta reacción puede controlarse a 340
40

nm, entre otras longitudes de onda.

Los ejemplos que siguen no pretenden limitar de ningún modo el alcance de esta invención, sino que se suministran para ilustrar cómo preparar y utilizar los compuestos de esta invención. Para los expertos en la técnica serán evidentes muchas otras realizaciones.

5

EJEMPLOS

Generalidades

10

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN de ^1H) se registraron a 300 ó 360 MHz, y los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (δ) campo abajo desde el patrón interno tetrametilsilano (TMS). Las abreviaturas en los datos de la RMN son los siguientes: s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, ap = aparente, a = ancho. J indica la constante de acoplamiento de RMN medida en hercios. CDCl_3 es deuteriocloroformo, $\text{DMSO}-d_6$ es hexadeuteriodimetilsulfóxido, y CD_3OD es tetradeuteriometanol. Los espectros de masas se obtuvieron utilizando técnicas de ionización de electronebulización (ES). Los análisis elementales se llevaron a cabo por Quantitative Technologies Inc., Whitehouse, NJ. Los puntos de fusión se obtuvieron en un aparato de medición de puntos de fusión Thomas-Hoover, y están sin corregir. Todas las temperaturas se indican en grados Celsius. Se utilizaron placas de capa fina de Analtech Silica Gel GF y E. Merck Silica Gel 60 F-254 para la cromatografía en capa fina. La cromatografía de resolución rápida se llevó a cabo en gel de sílice E. Merck Kieselgel 60 (tamiz 230-400). La HPLC analítica se llevó a cabo en sistemas de cromatografía Beckman. La HPLC preparativa se llevó a cabo utilizando sistemas de cromatografía Gilson. ODS hace referencia a un soporte cromatográfico de gel de sílice derivatizado con octadecilsililo. YMC ODS-AQ® es un soporte cromatográfico ODS y es una marca comercial registrada de YMC Co. Ltd., Kioto, Japón. PRP-1® es un soporte cromatográfico polimérico (estireno-divinilbenceno), y es una marca comercial registrada de Hamilton Co., Reno, Nevada. Celite® es un adyuvante de filtro compuesto por sílice de diatomeas lavado con ácido, y es una marca comercial registrada de Manville Corp., Denver, Colorado.

15

20

25

Preparación 1

30

Preparación de 1-metil-2-(metilaminometil)-1H-indol

a) 1-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

35

Se lavó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 8,02 g, 200,49 mmol) con hexanos, después se suspendió en DMF seca (530 ml). Se añadió indol-2-carboxilato de etilo sólido (25,59 g, 133,66 mmol) de modo discontinuo durante 5-10 minutos, dejando que finalizase la emisión de gas entre cada adición. Cuando se finalizó la adición, la mezcla amarilla se agitó durante 15 minutos, después se añadió de una vez yoduro de metilo (42 ml, 668,3 mmol). La reacción era exotérmica, y la temperatura interna aumentó a 40-45°C. Después de 1 hora, la reacción se extinguió con NH_4Cl al 10% (100 ml) y se concentró en un rotavapor (vacío elevado). El resto se repartió entre Et_2O (500 ml) y H_2O (100 ml), y las capas se separaron. La capa de Et_2O se lavó con H_2O (100 ml), se secó (MgSO_4) y se

40

concentró para dejar el compuesto del título (27,10 g, cuantitativo) como un sólido de color amarillo pálido. Éste se utilizó sin purificar más: TLC (EtOAc al 10%/hexanos), $R_f = 0,39$.

b) N,1-dimetil-1*H*-indol-2-carboxamida

Una suspensión de 1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (27,10 g, 133,34 mmol) en CH_3NH_2 acuoso al 40% (300 ml) y MeOH (30 ml) se agitó a temperatura ambiente. Un sólido tendía a subir gradualmente por las paredes del matraz, y se lavaba hacia abajo periódicamente con MeOH. El matraz se cerró herméticamente para mantener el material en el interior del matraz. A medida que la reacción se iba desarrollando, el sólido se disolvió pero finalmente el producto comenzó a precipitar. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días, luego se concentró para eliminar aproximadamente 200 ml de disolvente. El residuo remanente se diluyó con agua (300 ml), y el sólido se recogió mediante filtración con succión y se lavó con agua. El secado a 50-60°C en un vacío elevado dejó el compuesto del título (23,45 g, 93%) como un sólido ligeramente amarillo: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,27-7,43 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,10-6,30 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,01 (d, $J=4,9$ Hz, 3H).

c) 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol

Un matraz de fondo redondo de 3 litros de 3 cuellos equipado con agitación superior se cargó con N,1-dimetil-1*H*-indol-2-carboxamida (23,45 g, 124,58 mmol) y THF anhidro (170 ml). La disolución se agitó mientras se añadía una disolución de LiAlH_4 en THF (1,0 M, 250 ml, 250 mmol) mediante una jeringa. Hubo emisión de gas durante la adición de los primeros 50 ml de la disolución LiAlH_4 . Cuando la adición terminó, la disolución amarillo claro resultante se calentó a un reflujo suave. Después de 23 horas, la reacción se enfrió en hielo y se extinguió mediante la adición secuencial gota a gota de H_2O (9,5 ml), NaOH al 15% (9,5 ml) y H_2O (28,5 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos, luego se filtró a través de Celite®, y el lecho corto de Celite se lavó a fondo con THF. El filtrado se concentró y se realizó una cromatografía de resolución rápida con el residuo sobre gel de sílice (MeOH al 10%/CHCl₃ que contenía NH_4OH conc. al 0,5%). El compuesto del título (20,17 g, 93%) se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,02-7,35 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

Preparación 2

Preparación del ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (método A)

a) (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilato de bencilo

Una disolución de 2-amino-5-bromopiridina (2,25 g, 13,0 mmol), acrilato de bencilo (3,2 g, 19,7 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,31 g, 1,4 mmol), tri-*orto*-tolilfosfina (0,73 g, 2,4 mmol) y diisopropiletilamina (3,5 ml, 20,0 mmol) en propionitrilo (50 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla oscura se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró. Una cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (MeOH al 3%/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título (1,3 g, 39%): MS (ES) m/e 255 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

b) Ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico

Una disolución de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilato de bencilo (1,3 g, 5,1 mmol) y NaOH 1,0 N (10 ml, 10 mmol) en MeOH se calentó a reflujo durante la noche. La disolución se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en H₂O. El pH se ajustó a 6 con HCl diluido, y el precipitado sólido se recogió mediante filtración con succión y se secó para producir el compuesto del título (0,6 g, 72%) como un sólido de color blanco: MS (ES) *m/e* 165 (M+H)⁺.

Preparación 3

Preparación del ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (método B)

a) Ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico

Se añadió ácido acrílico (23 ml, 0,33 mol) cuidadosamente a una disolución de 2-amino-5-bromopiridina (25,92 g, 0,15 mol) y Na₂CO₃ (55,64 g, 0,53 mol) en H₂O (600 ml). Entonces se añadió PdCl₂ (0,53 g, 0,003 mol) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 24 horas, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se ajustó a pH 6 con HCl acuoso. Se añadió más agua (0,5 l) para mejorar el mezclado, y la mezcla se agitó durante 1 hora. El pH se volvió a ajustar a 6, y después el sólido se recogió mediante filtración con succión. El lecho corto del filtro se lavó secuencialmente con agua (2 x 0,5 l), EtOH absoluto frío (100 ml) y Et₂O (2 x 250 ml). El secado a vacío elevado a alta temperatura produjo el compuesto del título (15,38 g, 62%) como un sólido de color tostado. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J=15,8 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,45 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,22 (d, J=15,8 Hz, 1H); MS (ES) *m/e* 165 (M+H)⁺.

Preparación 4

Preparación de 1-metil-3-(metilaminometil)-1H-indazol

a) (1-metil-1H-indazol)carboxilato de metilo

Se combinaron ácido indazol-3-carboxílico (5,0 g, 30 mmol), K₂CO₃ (12,4 g, 90 mmol) y MeI (9,3 ml, 150 mmol) en DMF seca (100 ml) y se calentó hasta 50°C. Después de 18 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en EtOAc y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc al 25%/hexanos) para producir el compuesto del título (3,88 g, 68%) como un sólido de color amarillo: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,05 (s, 3H).

b) N,1-dimetil-1H-indazol-3-carboxamida

Una suspensión de (1-metil-1H-indazol)carboxilato de metilo (3,88 g, 20,4 mmol) en CH₃NH₂ acuoso al 40% (100 ml) y MeOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Durante este tiempo, la suspensión se transformó en una disolución. La mezcla se concentró hasta aproximadamente 1/3 del volumen, y en ese momento el producto precipitó como un sólido de color amarillo pálido. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con H₂O y se secó al vacío para producir el compuesto del título (3,42 g, 89%) que resultó lo suficientemente puro para su utilización en la siguiente etapa: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,95 (sa, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,05 (d, J=12,0 Hz, 3H).

27

c) 1-metil-3-(metilaminometil)-1H-indazol

A una disolución de N,1-dimetil-1H-indazol-3-carboxamida (3,42 g, 18 mmol) en THF seco (90 ml) se le añadió una disolución de LiAlH_4 en THF (1,0 M, 36 ml, 36 mmol) lentamente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se calentó hasta un reflujo suave. Después de 4 horas la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extinguió mediante la adición gota a gota de NaOH 2,0 M hasta que se formó un sólido de color blanco. La mezcla se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (3,28 g, 100%) en forma de un aceite que resultó lo suficientemente puro para su utilización en la siguiente etapa: MS (ES) m/e 176 (M+H)⁺.

10

Preparación 5

Preparación del ácido (E)-3-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-il)acrílico

a) 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazina

A una suspensión de 2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona (2,0 g, 13,3 mmol) en THF seco (40 ml) se añadió una disolución de LiAlH_4 en THF (1,0 M, 26,6 ml, 26,6 mmol) lentamente a 0°C. Después de 1 hora, la mezcla se extinguió con NaOH 2,0 M hasta que se formó un sólido. La mezcla se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (1,44 g, 79%) como un sólido de color blanco que resultó lo suficientemente puro para su utilización en la siguiente etapa: MS (ES) m/e 137 (M+H)⁺.

15

20

b) 4-(*tert*-butoxicarbonilo)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazina

A una disolución de 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazina (1,44 g, 10,6 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,78 g, 12,7 mmol) en THF seco (50 ml) se añadió una disolución de LiHMDS en THF (1,0 M, 12,7 ml, 12,7 mmol) gota a gota a 0°C. Después de 30 minutos, la mezcla se extinguió con NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 40%/hexanos) produjo el compuesto del título (2,0 g, 80%) como un aceite de color transparente: MS (ES) m/e 237 (M+H)⁺.

25

c) 4-(*tert*-butoxicarbonilo)-7-bromo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazina

A una disolución de 4-(*tert*-butoxicarbonilo)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazina (2,0 g, 8,46 mmol) en MeOH (40 ml) se añadió Br_2 (0,53 ml, 10,2 mmol) gota a gota a 0°C. Después de 1 hora la mezcla se concentró. El residuo se suspendió en Et_2O /hexanos 1:1 y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (1,27 g, 48%) en forma de un aceite que solidificó al vacío: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

30

35

d) Ácido (E)-3-[4-(*tert*-butoxicarbonil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-il]acrílico

Una disolución de 4-(*tert*-butoxicarbonilo)-7-bromo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazina (1,27 g, 4,03 mmol), acrilato de bencilo (785 mg, 4,84 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (45 mg, 0,20 mmol), $\text{P}(\text{o-tolil})_3$ (122 mg, 0,4 mmol), y (*i*-Pr) $_2\text{NEt}$ (1,76 ml, 10,1 mmol) en propionitrilo (20 ml) se degasificó (3 x N_2 /vacío) y después se calentó hasta reflujo. Después de 18 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. Una

40

cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 25%/hexanos) produjo el compuesto del título (1,17 g, 73%) como un aceite de color amarillo: MS (ES) *m/e* 397 (M+H)⁺.

e) Ácido (E)-3-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-il)acrílico

5 El ácido (E)-3-[4-(*terc*-butoxicarbonil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-il]acrílico (1,17 g, 2,95 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (15 ml). Después de 72 horas la mezcla se concentró. El residuo se suspendió en MeOH/H₂O 1:1 (20 ml). Se añadió LiOH 1,0 N (15 ml, 15 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 18 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta aproximadamente
10 1/3 del volumen. La mezcla se ajustó a pH 6 utilizando HCl al 10%. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con H₂O y se secó al vacío para producir el compuesto del título (315 mg, 52% en dos etapas): MS (ES) *m/e* 207 (M+H)⁺.

Preparación 6

Preparación del ácido (E)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico

15 a) 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

Se hidrogenó (3,5 kg/cm²) 1,8-naftiridina (1,0 g, 7,68 mmol) con Pd al 10%/C (100 mg) en etanol absoluto (40 ml) durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite®, y el filtrado se concentró para producir el compuesto del título (1,04 g) que resultó lo suficientemente puro para su utilización en la siguiente etapa: MS (ES) *m/e* 135
20 (M+H)⁺.

b) 1-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

A una disolución de 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (1,04 g, 7,68 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,01 g, 9,22 mmol) en THF seco (40 ml) se añadió una disolución de LiHMDS en THF (1,0 M, 9,22 ml, 9,22 mmol) gota a gota a 0°C. Después de
25 30 minutos, la mezcla se extinguió con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Una cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 40%/hexanos) produjo el compuesto del título (1,37 g, 76% en dos etapas) como un aceite de color naranja, que solidificó al vacío: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,94 (m, 1H),
30 3,77 (m, 2H), 2,75 (t, J=6,5 Hz, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

c) 1-(*terc*-butoxicarbonil)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

A una disolución de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (1,37 g, 5,85 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se le añadió HOAc glacial (3,4 ml, 58,5 mmol) y NBS (1,09 g, 6,24 mmol). Después de 72 horas, la mezcla se lavó con NaOH 2,0 M, H₂O y salmuera. La
35 mezcla se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (1,79 g, 98%) que resultó lo suficientemente puro para su utilización en la siguiente etapa: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 3,77 (m, 2H), 2,75 (t, J=6,5 Hz, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

d) (E)-3-[8-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]acrilato de bencilo

40 Una disolución de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

As
Cy

(1,79 g, 5,70 mmol), acrilato de bencilo (1,11 g, 6,84 mmol), Pd(OAc)₂ (65 mg, 0,29 mmol), P(o-tolil)₃ (173 mg, 0,57 mmol) y (i-Pr)₂NEt (2,5 ml, 14,25 mmol) en propionitrilo (30 ml) se degasificó (3 x N₂/vacío) y luego se calentó a reflujo. Después de 18 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. Una cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílica (EtOAc al 25%/hexanos) produjo el compuesto del título (1,21 g, 54%) como un sólido de color amarillo: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 7,65 (d, J=16,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 6,43 (d, J=16,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 2,75 (t, J=6,5 Hz, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

e) Ácido (E)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico

Se disolvió (E)-3-[8-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]acrilato de bencilo (1,21 g, 3,07 mmol) en HCl 4 N en dioxano (15 ml). Después de 18 horas la mezcla se concentró. El residuo se suspendió en MeOH/H₂O 1:1 (15 ml). Se añadió LiOH 1,0 N (15 ml, 15 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 18 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta aproximadamente 1/3 del volumen. La mezcla se ajustó a pH 6 utilizando HCl al 10%. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con H₂O y se secó al vacío para producir el compuesto del título (180 mg, 29% en dos etapas): MS (ES) *m/e* 205 (M+H)⁺.

Preparación 7

Preparación de 2-(metilaminometil)tiofen[2,3-*b*]tiofeno

a) 3-(1,3-dioxolan-2-il)tiofeno

A una disolución de tiofen-3-carboxaldehído (5,0 g, 44,58 mmol) en benceno (200 ml) se añadió etilenglicol (25 ml, 445,8 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico hidratado (848 mg, 4,458 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en un condensador Dean-Stark. Después de 18 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ saturado, luego con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (6,32 g, 91%) como un aceite de color ámbar claro: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,12-3,99 (m, 4H).

b) 2-(carboetoximetiltio)-3-(1,3-dioxolan-2-il)tiofeno

A una disolución de 3-(1,3-dioxolan-2-il)tiofeno (6,32 g, 40,46 mmol) en THF seco (200 ml) se le añadió una disolución de *n*-BuLi en hexanos (1,7 M, 28,8 ml, 49 mmol) lentamente a -78°C. Después de 30 minutos se añadió azufre (1,57 g, 49 mmol) de una vez. Después de 30 minutos se añadió lentamente bromoacetato de etilo (7,4 ml, 66,87 mmol), y después de otros 30 minutos la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en EtO₂, se lavó con H₂O (3x), se secó (MgSO₄) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite, que resultó lo suficientemente puro para su utilización en la siguiente etapa.

c) 2-(carboetoximetiltio)-3-formiltiofeno

A una disolución de 2-(carboetoximetiltio)-3-(1,3-dioxolan-2-il)tiofeno (de la etapa b)

34

en acetona (200 ml) se le añadió ácido *p*-toluensulfónico (761 mg, 4,0 mmol) a la temperatura ambiente. Después de 18 horas la mezcla se concentró. El residuo se suspendió en Et₂O, se lavó con NaHCO₃ saturado, H₂O (2x), se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite, que resultó lo suficientemente puro para su utilización en la siguiente etapa.

d) Tieno[2,3-*b*]tiofen-2-carboxilato de etilo

A una disolución de 2-(carboetoximetiltio)-3-formiltiofeno (de la etapa c) en MeOH (200 ml) se añadió DBU (0,6 ml, 4,0 mmol) a 0°C. Después de 1 hora, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en EtOAc, se lavó con HCl al 10%, H₂O (3x), se secó (MgSO₄), y se concentró. Una cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (tolueno al 50%/hexanos) produjo el compuesto del título (3,84 g, 45% en 4 etapas) como un sólido de color blanquecino: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,40 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J=5,2 Hz, 1H), éster metílico 3,92 (s, 3H), éter etílico 4,38 (q, J=7,1 Hz, 2H) y 1,41 (t, J=2,4 Hz, 3H).

c) N-metil-2-(tieno[2,3-*b*]tiofen)carboxamida

Una suspensión de tieno[2,3-*b*]tiofen-2-carboxilato de etilo (3,84 g, 18,1 mmol) en CH₃NH₂ acuoso al 40% (100 ml) y MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Durante este tiempo, la suspensión se transformó en una disolución. La mezcla se concentró hasta aproximadamente 1/3 del volumen, y en ese momento el producto precipitó. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con H₂O y se secó al vacío para producir el compuesto del título (3,01 g, 85%): RMN de ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ 8,60 (sa, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J=5,2 Hz, 1H), 2,78 (d, J=4,6 Hz, 3H).

f) 2-(metilaminometil)tieno[2,3-*b*]tiofeno

A una disolución de N-metil-2-(tieno[2,3-*b*]tiofen)carboxamida (3,01 g, 15,26 mol) en THF seco (75 ml) se añadió una disolución de LiAlH₄ en THF (1,0 M, 30 ml, 30 mmol) lentamente a temperatura ambiente. Después de que hubo cesado la emisión de gas, la mezcla se calentó hasta un reflujo suave. Después de 18 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extinguió mediante la adición gota a gota de NaOH 2,0 M hasta que se formó un sólido de color blanco. La mezcla se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (2,18 g, 78%) en forma de un aceite de color marrón: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).

Preparación 8

Preparación de 2-(metilaminometil)tieno[2,3-*b*]tiofeno

a) N-metil-2-(tieno[2,3-*b*]tiofen)carboxamida

Se añadió EDC (824 mg, 3,26 mmol) a una disolución de ácido tieno[3,2-*b*]tiofen-2-carboxílico (500 mg, 2,71 mmol), CH₃NH₂ (2,0 M en THF, 2,7 ml, 5,42 mmol), HOBT-H₂O (440 mg, 3,26 mmol) y Et₃N (0,95 ml, 6,78 mmol) en DMF seca (14 ml) a la temperatura ambiente. Después de 18 horas la mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3x).

Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir el

compuesto del título (415 mg, 78%) que resultó lo suficientemente puro para su utilización en la siguiente etapa: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (s, 1H), 7,52 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,02 (d, $J=4,9$ Hz, 3H).

b) 2-(metilaminometil)tieno[2,3-*b*]tiofeno

- 5 A una disolución de N-metil-2-(tieno[2,3-*b*]tiofen)carboxamida (415 mg, 2,1 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió una disolución de LiAlH_4 en THF (1,0 M, 4,2 ml, 4,2 mmol) lentamente a temperatura ambiente. Después de que hubo cesado la emisión de gas, la mezcla se calentó hasta un reflujo suave. Después de 18 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extinguió mediante la adición gota a gota de NaOH 2,0 M
- 10 hasta que se formó un sólido de color blanco. La mezcla se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (361 mg, 94%) en forma de un aceite de color marrón: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

Preparación 9

15 Preparación del ácido (E)-3-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)acrílico

a) 5-bromo-2,3-diaminopiridina

- A una suspensión de 2-amino-5-bromo-3-nitropiridina (2,0 g, 9,17 mmol) en EtOH absoluto (50 ml) se añadió SnCl_2 hidratado (9,3 g, 41,3 mmol), y luego la mezcla se calentó hasta reflujo. Después de 3 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se
- 20 concentró. El residuo se suspendió en NaOH 2,0 M y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (1,69 g, 98%), que resultó lo suficientemente puro para su utilización en la siguiente etapa: MS (ES) m/e 188/190 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

b) 6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

- 25 Se suspendió 5-bromo-2,3-diaminopiridina (1,69 g, 8,99 mmol) en ácido fórmico al 98% (50 ml) y se calentó a reflujo. Después de 18 horas la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en H_2O y se ajustó el pH a 7 con NaOH 2,0 M. El compuesto del título (1,54 g, 87%) se recogió como un sólido mediante filtración, se lavó con H_2O y se secó al vacío: MS (ES) m/e 198/200 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30 c) 6-bromo-4-trítill-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

- A una suspensión de 6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (1,2 g, 6,06 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se le añadió Et_3N (1,3 ml, 9,09 mmol), luego cloruro de trítill (2,03 g, 7,27 mmol) a la temperatura ambiente. Después de 72 horas, la mezcla se lavó con H_2O (2x) y salmuera, después se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida para
- 35 producir el compuesto del título. Éste se utilizó directamente en la siguiente etapa.

d) (E)-3-(4-trítill-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)acrilato de bencilo

- Una disolución de 6-bromo-4-trítill-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (de la etapa a) (6,06 mmol), acrilato de bencilo (1,18 g, 7,27 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (67 mg, 0,30 mmol), $\text{P}(\text{o-tolil})_3$ (183 mg, 0,6 mmol) y $(\text{i-Pr})_2\text{NEt}$ (2,64 ml, 15,15 mmol) en propionitrilo (30 ml) se
- 40 desgasificó (3 x $\text{N}_2/\text{vacío}$) y luego se calentó a reflujo. Después de 4 horas, la mezcla se

40

enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. Una cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 30%/hexanos) produjo el compuesto del título (1,75 g, 55% en 2 etapas) como una espuma de color blanquecino: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,77 (d, $J=16,0$ Hz, 1H), 7,42-7,11 (m, 20H), 6,48 (d, $J=16,0$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H).

d) Ácido (E)-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)acrílico

Se disolvió (E)-3-(4-tritil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)acrilato de bencilo (1,75 g, 3,35 mmol) en HCl 4 N en dioxano (20 ml). Después de 1 hora la mezcla se concentró. El residuo se suspendió en MeOH/ H_2O 1:1 (15 ml). Se añadió NaOH 2,0 N (15 ml, 15 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 18 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta aproximadamente 1/3 del volumen. La mezcla se ajustó a pH 4 utilizando HCl al 10%. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con H_2O y se secó al vacío para producir el compuesto del título (329 mg, 52% en dos etapas) como un sólido de color blanco: RMN de ^1H (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 9,10 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,20 (d, $J=16,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=16,0$ Hz, 1H).

Preparación 10

Preparación de 6-metil-5-(metilaminometil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol

a) (Z)-2-azido-3-(tiofen-3-il)acrilato de etilo

A una disolución de tiofen-3-carboxaldehído (500 mg, 4,46 mmol) y 2-azidoacetato de etilo (863 mg, 6,69 mmol) en EtOH absoluto (20 ml) se añadió NaOEt (21%, 2,2 ml 6,69 mmol) a 0°C. Después de 1 hora, la mezcla se extinguió con NH_4Cl saturado y se extrajo con Et_2O (3x). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron. Una cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (CHCl_3 al 50%/hexanos) produjo el compuesto del título (208 mg, 21%) como un aceite de color amarillo pálido: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,36 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,39 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).

b) 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxilato de etilo

Una disolución de (Z)-2-azido-3-(tiofen-3-il)acrilato de etilo (208 mg, 0,93 mmol) en xilenos (5 ml) se calentó a reflujo. Después de 30 minutos la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró para producir el compuesto del título (175 mg, 96%) que resultó lo suficientemente puro para su utilización en la siguiente etapa: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,26 (sa, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,36 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,39 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).

c) N,6-dimetil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxamida

A una disolución de 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxilato de etilo (175 mg, 0,9 mmol, véase *J. Het. Chem.*, 1984, 21, 215-217) y MeI (0,08 ml, 1,35 mmol) en DMF seca (5 ml) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 43 mg, 1,08 mmol) a 0°C. Después de 2 horas, la mezcla se extinguió con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para dar un aceite.

Una disolución del aceite anterior en CH_3NH_2 acuoso al 40% (20 ml) y MeOH (1 ml)

32

se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró hasta aproximadamente 1/3 del volumen, y en ese momento el producto precipitó. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con H₂O y se secó al vacío para producir el compuesto del título (134 mg, 74% en 2 etapas): MS (ES) *m/e* 195 (M+H)⁺.

5 d) 6-metil-5-(metilaminometil)-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol

A una disolución de N,6-dimetil-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol-5-carboxamida (134 mg, 0,69 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió una disolución de LiAlH₄ en THF (1,0 M, 1,38 ml, 1,38 mmol) lentamente a temperatura ambiente. Después de que hubo cesado la emisión de gas, la mezcla se calentó hasta un reflujo suave. Después de 2 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extinguió mediante la adición gota a gota de NaOH 2 M hasta que se formó un sólido de color blanco. La mezcla se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (142 mg, 100%) en forma de un aceite de color marrón, que resultó lo suficientemente puro para su utilización en la siguiente etapa: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (d, J=5,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J=5,2 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Preparación 11

Preparación del ácido (E)-3-(2-aminopirimidin-5-il)acrílico

a) (E)-3-(2-aminopirimidin-5-il)acrilato de bencilo

Según el procedimiento de la preparación 2(a), excepto que la 2-amino-5-bromopiridina se sustituyó por 5-bromo-2-aminopirimidina (1,95 g, 11,2 mmol), se preparó el compuesto del título (2,25 g, 79%) como un sólido de color naranja claro: MS (ES) *m/e* 256 (M+H)⁺.

b) Ácido (E)-3-(2-aminopirimidin-5-il)acrílico

Según el procedimiento de la preparación 2(b), excepto que el (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilato de bencilo se sustituyó por (E)-3-(2-aminopirimidin-5-il)acrilato de bencilo (2,93 g, 11,5 mmol), se preparó el compuesto del título (1,71 g, 90%) como un sólido de color blanquecino: MS (ES) *m/e* 166 (M+H)⁺.

Preparación 12

Preparación del ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-metilacrílico

30 a) (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-metilacrilato de metilo

Según el procedimiento de la preparación 2(a), excepto que el acrilato de bencilo se sustituyó por crotonato de metilo (4,33 g, 43,3 mmol), se preparó el compuesto del título (1,0 g, 18%) como un sólido de color blanquecino: MS (ES) *m/e* 193 (M+H)⁺.

b) Ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-metilacrílico

Según el procedimiento de la preparación 2(b), excepto que el (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilato de bencilo se sustituyó por (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-metilacrilato de bencilo (1,0 g, 5,2 mmol), se preparó el compuesto del título (0,83 g, 90%) como un sólido de color blanquecino: MS (ES) *m/e* 179 (M+H)⁺.

Preparación 13

40 Preparación del ácido (E)-3-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)acrílico

a) (E)-3-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)acrilato de bencilo

Según el procedimiento de la preparación 2(a), excepto que la 2-amino-5-bromopiridina se sustituyó por 2-amino-5-bromo-6-metilpiridina (5,00 g, 26,7 mmol), se preparó el compuesto del título (5,58 g, 78%) como un sólido de color blanquecino: MS (ES) *m/e* 269 (M+H)⁺.

b) Ácido (E)-3-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)acrílico

Según el procedimiento de la preparación 2(b), excepto que el (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilato de bencilo se sustituyó por (E)-3-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)acrilato de bencilo (2,20 g, 8,2 mmol), se preparó el compuesto del título (1,31 g, 90%) como un sólido de color blanquecino: MS (ES) *m/e* 179 (M+H)⁺.

Preparación 14

Preparación del ácido (E)-3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)acrílico

a) (E)-3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)acrilato de bencilo

Según el procedimiento de la preparación 2(a), excepto que la 2-amino-5-bromopiridina se sustituyó por 2-amino-5-bromo-3-metilpiridina (5,00 g, 26,7 mmol), se preparó el compuesto del título (6,37 g, 89%) como un sólido de color blanquecino: MS (ES) *m/e* 269 (M+H)⁺.

b) Ácido (E)-3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)acrílico

Según el procedimiento de la preparación 2(b), excepto que el (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilato de bencilo se sustituyó por (E)-3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)acrilato de bencilo (5,00 g, 18,6 mmol), se preparó el compuesto del título (2,98 g, 90%) como un sólido de color blanquecino: MS (ES) *m/e* 179 (M+H)⁺.

Preparación 15

Preparación del ácido (E)-3-[6-amino-5-(hidroximetil)piridin-3-il]acrílico

a) 2-amino-3-(hidroximetil)piridina

A una disolución de ácido 2-aminonicotínico (20,5 g, 148,1 mmol) en THF se le añadió hidruro de litio y aluminio (300 ml, 1,0 M en THF) durante 30 minutos. La disolución de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se extinguió mediante la adición secuencial gota a gota de H₂O (11,5 ml), NaOH al 15% (11,4 ml) y H₂O (34,5 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se filtró a través de Celite® y el lecho corto del filtro se lavó a fondo con THF, seguido de CH₃OH al 5%/CHCl₃. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título (15,24 g, 83%) como un sólido ceroso de color amarillo claro: MS (ES) *m/e* 125 (M+H)⁺.

b) 2-amino-5-bromo-3-(hidroximetil)piridina

A una disolución de 2-amino-3-(hidroximetil)piridina (13,0 g, 116,0 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) a temperatura ambiente, se le añadió NBS (22,17 g, 127,6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos, la disolución de reacción se concentró y el residuo se disolvió en CHCl₃. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite oscuro. La purificación en gel de sílice (EtOAc) produjo el compuesto del

79

título (78%, 18,36 g) como un sólido de color tostado: MS (ES) *m/e* 204 (M+H)⁺.

c) (E)-3-[6-amino-5-(hidroximetil)piridin-3-il]acrilato de bencilo

Según el procedimiento de la preparación 2(a), excepto que la 2-amino-5-bromopiridina se sustituyó por 2-amino-3-(hidroximetil)-5-bromopiridina (1,10 g, 5,42 mmol), se preparó el compuesto del título (1,25 g, 81%) como un sólido de color blanquecino: MS (ES) *m/e* 285 (M+H)⁺.

d) Ácido (E)-3-[6-amino-5-(hidroximetil)piridin-3-il]acrílico

Según el procedimiento de la preparación 2(b), excepto que el (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilato de bencilo se sustituyó por (E)-3-[6-amino-5-(hidroximetil)piridin-3-il]acrilato de bencilo (1,10 g, 5,42 mmol), se preparó el compuesto del título (0,68 g, 65%) como un sólido de color blanquecino: MS (ES) *m/e* 194 (M+H)⁺.

Preparación 16

Preparación de 6-bromo-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona

a) Hidrobromuro de 2-amino-5-bromo-3-(bromometil)piridina

Una disolución de 2-amino-5-bromo-3-hidroximetilpiridina (5,00 g, 24,6 mmol), de la preparación 14(b), en HBR acuoso al 48% (50 ml), se calentó a reflujo durante 12 horas. La reacción se concentró y se utilizó tolueno para evaporar azeotrópicamente el H₂O residual. El sólido de color marrón claro resultante se colocó bajo un vacío elevado durante la noche y se utilizó directamente.

b) (±)-6-bromo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1H-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo

A una disolución de metóxido de sodio (20,57 ml, 25% en peso en CH₃OH) en CH₃OH (75 ml) se le añadió malonato de dimetilo (11,87 g, 89,9 mmol). Después de 30 minutos, la sal hidrobromuro de 2-amino-5-bromo-3-(bromometil)piridina preparada anteriormente se añadió a la disolución de metóxido, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión de reacción se concentró hasta la sequedad al vacío, y después se suspendió en H₂O/Et₂O 1:1. El resto de los sólidos se filtraron y se lavaron con H₂O, después con hexanos, para producir el compuesto del título (4,08 g, 58%) como un sólido blanco después de secarse: MS (ES) *m/e* 286 (M+H)⁺.

c) 6-bromo-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona

A una disolución de (±)-6-bromo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1H-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo (2,00 g, 7,0 mmol) en CH₃OH (75 ml) se añadió NaOH 1,0 M (30 ml). La reacción se calentó hasta reflujo durante 4 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con HCl 1,0 M (30 ml), y después se calentó a reflujo durante la noche. La suspensión de reacción se concentró hasta la sequedad y los residuos se suspendieron en CHCl₃/CH₃OH 95:5. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, y el filtrado se concentró para producir el compuesto del título (1,40 g, 88%) como un sólido blanquecino: MS (ES) *m/e* 228 (M+H)⁺.

Preparación 17

Preparación del ácido (E)-3-[6-amino-5-(2-hidroxietilamino)carbonilpiridin-3-il]acrílico

a) 2-amino-5-bromo-N-(2-hidroxietil)nicotinamida

CO

Se añadió EDC (2,91 g, 15,2 mmol) a una disolución de ácido 2-amino-5-bromonicotínico (3,00 g, 13,8 mmol), etanolamina (0,93 g, 15,2 mmol), HOBt·H₂O (2,05 g, 15,2 mmol) y diisopropiletilamina (2,64 ml, 15,2 mmol) en DMF (50 ml) a la temperatura ambiente, y la disolución de reacción se agitó durante la noche. Los contenidos de la
5 reacción se vertieron en H₂O (200 ml), y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con H₂O y salmuera, y después se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración de los extractos orgánicos produjo el compuesto del título como un sólido de color amarillo que se utilizó sin más purificación: MS (ES) *m/e* 261 (M+H)⁺.

10 b) (E)-3-[6-amino-5-[(2-hidroxiethylamino)carbonil]piridin-3-il]acrilato de bencilo

Según el procedimiento de la preparación 2(a), excepto que la 2-amino-5-bromopiridina se sustituyó por 2-amino-5-bromo-N-(2-hidroxiethyl)nicotinamida (2,70 g, 10,4 mmol), se preparó el compuesto del título (2,67 g, 75%) como un sólido de color blanquecino: MS (ES) *m/e* 342 (M+H)⁺.

15 d) Ácido (E)-3-[6-amino-5-[(2-hidroxiethylamino)carbonil]piridin-3-il]acrílico

Según el procedimiento de la preparación 2(b), excepto que el (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilato de bencilo se sustituyó por (E)-3-[6-amino-5-[(2-hidroxiethylamino)carbonil]piridin-3-il]acrilato de bencilo (2,67 g, 7,8 mmol), se preparó el compuesto del título (1,37 g, 70%) como un sólido de color blanquecino: MS (ES) *m/e* 252 (M+H)⁺.

20 Preparación 18

Preparación de 6-bromo-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b]pirimidin-2-ona

a) 2-amino-5-bromo-3-(metilaminometil)piridina

Una disolución de 2-amino-5-bromo-3-(hidroximetil)piridina (5,00 g, 24,6 mmol), de la preparación 14(b), en HBR acuoso al 48% (50 ml), se calentó a reflujo durante 12 horas.
25 La reacción se concentró y se utilizó tolueno para evaporar azeotrópicamente el H₂O residual. El sólido de color marrón claro resultante se colocó bajo un vacío elevado durante la noche y se utilizó directamente.

Una disolución de la sal hidrobromuro de 2-amino-3-(bromometil)piridina (preparada anteriormente) en metilamina acuosa al 40% (50 ml) y THF (50 ml) se agitó a temperatura
30 ambiente durante la noche en una botella de presión. La disolución de la reacción se concentró y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación sobre gel de sílice produjo el compuesto del título (4,25 g, 80%) como un aceite amarillo: MS (ES) *m/e* 217 (M+H)⁺.

35 b) 6-bromo-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b]pirimidin-2-ona

A una disolución de carbonato de dimetilo (2,14 g, 23,7 mmol) y metóxido de sodio (1,0 ml, 4,5 mmol, 25% en peso en CH₃OH) en CH₃OH (25 ml) se le añadió 2-amino-5-bromo-3-(metilaminometil)piridina (1,0 g, 4,62 mmol). La reacción se calentó a 50°C durante la noche, se diluyó con H₂O (1 ml) y se concentró. Se añadió tolueno al residuo de
40 la reacción y los contenidos se calentaron a reflujo durante 12 horas en un aparato Dean-

Stark. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con H₂O. La purificación sobre gel de sílice (CHCl₃/CH₃OH que contenía NH₄OH al 5%, 9:1) produjo el compuesto del título (0,75 g, 67%) como un sólido de color blanquecino: MS (ES) *m/e* 243 (M+H)⁺.

5

Preparación 19

Preparación de 4-metil-5-(metilaminometil)-4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrol

a) 4-metil-4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrol-5-carboxilato de etilo

Según el procedimiento de la preparación 1(a), excepto que el indol-2-carboxilato de etilo se sustituyó por 4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrol-5-carboxilato de etilo (1,30 g, 6,7 mmol, véase *J. Het. Chem.*, 1984, 21, 215-217), se preparó el compuesto del título (1,35 g, 97%) como un sólido de color amarillo: MS (ES) *m/e* 210 (M+H)⁺.

10

b) N,4-dimetil-4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrol-5-carboxamida

Según el procedimiento de la preparación 1(b), excepto que el 1-metilindol-2-carboxilato de etilo se sustituyó por 4-metil-4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrol-5-carboxilato de etilo (1,35 g, 6,5 mmol), se preparó el compuesto del título (1,19 g, 95%) como un sólido de color amarillo: MS (ES) *m/e* 195 (M+H)⁺.

15

c) 4-metil-5-(metilaminometil)-4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrol

Según el procedimiento de la preparación 1(c), excepto que la N,1-dimetilindol-2-carboxamida se sustituyó por N,4-dimetil-4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrol-5-carboxamida (0,70 g, 3,6 mmol), se preparó el compuesto del título (0,60 g, 92%) como un aceite de color amarillo: MS (ES) *m/e* 181 (M+H)⁺.

20

Preparación 20

Preparación de hidrocloreuro de 3-metil-2-(metilaminometil)indeno

a) N,3-dimetilinden-2-carboxamida

Se añadió EDC (1,53 g, 0,01 mol) a una disolución de ácido 3-metil-2-inden-2-carboxílico (1,91 g, 0,01 mol), hidrocloreuro de metilamina (0,675 g, 0,01 mol), HOBt·H₂O (1,53 g, 0,01 mol) y trietilamina (4,0 ml, 0,028 mol) en DMF anhidro (80 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche, y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ al 5%, y el precipitado blanco resultante se recogió, se lavó con agua y se secó a 50°C en una estufa de vacío para producir el compuesto del título (1,6 g, 86%) como un sólido de color blanco: MS (ES) *m/e* 188,2 (M+H)⁺.

30

b) Hidrocloreuro de 3-metil-2-(metilaminometil)indeno

Un matraz secado a la llama se cargó con THF anhidro (15 ml), seguido de hidruro de litio y aluminio sólido (760 mg, 0,02 mol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos, y luego se añadió gota a gota una disolución de N,3-dimetilinden-2-carboxamida (1,5 g, 0,008 mol) en THF anhidro (20 ml). Cuando finalizó la adición, la reacción se calentó a reflujo suave durante 30 horas, luego se enfrió en hielo y se extinguió con H₂O (1,4 ml) y NaF (2,5 g, 0,06 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos, después se filtró a través de Celite®, y el lecho corto del filtro se lavó con THF. El filtrado se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró para dar un aceite, que se disolvió en éter etílico anhidro y se trató con

40

42

HCl 4 M en éter dietílico. El sólido de color tostado claro precipitado se recogió mediante filtración con succión y se lavó con éter dietílico. El secado a 50°C en una estufa de vacío produjo el compuesto del título (1,05 g, 80,7%) como un sólido de color tostado claro: MS (ES) *m/e* 174,2 (M+H)⁺.

5

Preparación 21

Preparación de hidrocloreto de 2-(metilaminometil)indeno

a) N-metilinden-2-carboxamida

Según el procedimiento de la preparación 20(a), excepto que el ácido 3-metil-2-inden-2-carboxílico se sustituye por ácido 2-indencarboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco (1,45 g, 83,3%): MS (ES) *m/e* 174,2 (M+H)⁺.

10

b) Hidrocloreto de 2-(metilaminometil)indeno

Según el procedimiento de la preparación 20(b), excepto que la N,3-dimetilinden-2-carboxamida se sustituye por N-metilinden-2-carboxamida, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,685 g, 87,6%): MS (ES) *m/e* 160,0 (M+H)⁺.

Preparación 22

Preparación de hidrocloreto de 4-metoxi-1-metil-2-(metilaminometil)-1H-indol

a) 4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo

Se lavó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,3 g, 7,3 mmol) con hexano, y luego se suspendió en DMF anhidro (16 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadió 4-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,87 mmol). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante 10 minutos, después se añadió MeI (1,3 ml, 20 mmol), y la suspensión espesa se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se extinguió con NH₄Cl al 10% (2 ml) y se concentró. El residuo se repartió entre H₂O y Et₂O, y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y se concentró para producir el compuesto del título (1,03 g, 96%) como un sólido de color blanco: MS (ES) *m/e* 220,2 (M+H)⁺.

20

25

b) N,1-dimetil-4-metoxi-1H-indol-2-carboxamida

Una disolución de 4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (1,03 g, 4,7 mmol) en metilamina 2,0 M en metanol (40 ml) se selló en una botella de presión y se calentó a 55-60°C durante 60 horas. La concentración al vacío produjo el compuesto del título (1,05 g, cuantitativo) como un sólido de color blanco: MS (ES) *m/e* 219,2 (M+H)⁺.

30

c) Hidrocloreto de 4-metoxi-1-metil-2-(metilaminometil)-1H-indol

Según el procedimiento de la preparación 20(b), excepto que la N,3-dimetilinden-2-carboxamida se sustituye por N,1-dimetil-4-metoxi-1H-indol-2-carboxamida, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,72 g, 75%): MS (ES) *m/e* 205,2 (M+H)⁺.

35

Preparación 23

Preparación de hidrocloreto de 1,4-dimetil-2-(metilaminometil)-1H-indol

a) Ácido 1,4-dimetil-1H-indol-2-carboxílico

Una disolución de 1,4-dimetil-1H-indol (0,9 g, 6,2 mmol) en Et₂O anhidro (20 ml) se trató con n-BuLi 2,5 M en hexanos (5,0 ml, 12 mmol) y la reacción se calentó a reflujo

40

43
X

durante 15 horas. La mezcla de reacción oscura se vertió en una suspensión de un exceso de hielo seco triturado en Et₂O, y se dejó la mezcla en reposo durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml), se separaron las capas, y la capa acuosa se filtró a través de Celite®. El filtrado transparente se acidificó con HCl 2,0 N hasta pH 2, y se secó para producir el compuesto del título (0,29 g, 26,4%) como un sólido de color blanquecino: MS (ES) *m/e* 190,2 (M+H)⁺.

b) N,1,4-trimetil-1*H*-indol-2-carboxamida

Según el procedimiento de la preparación 20(a), excepto que el ácido 3-metil-2-inden-2-carboxílico se sustituye por ácido 1,4-dimetil-1*H*-indol-2-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (0,184 g, 91%): MS (ES) *m/e* 203,2 (M+H)⁺.

b) Hidrocloruro de 1,4-dimetil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol

Según el procedimiento de la preparación 20(b), excepto que la N,3-dimetilinden-2-carboxamida se sustituye por N,1,4-trimetil-1*H*-indol-2-carboxamida, se obtuvo el compuesto del título (0,13 g, 65%): MS (ES) *m/e* 189,2 (M+H)⁺.

Preparación 24

Preparación de 2-(ciclopropilamino)-1-metil-1*H*-indol

a) 2-(ciclopropilamino)-1-metil-1*H*-indol

A una disolución de 1-metilindol-2-carboxaldehído (1,5 g, 10 mmol), ciclopropilamina (1,14 g, 20 mmol) y ácido acético glacial (0,6 ml, 10 mmol) en MeOH (30 ml), se le añadió NaBH₃CN (0,69 g, 11 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con NaOH al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (MeOH al 3%/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título (1,3 g, 65%) como un semisólido: MS (ES) *m/e* 201 (M+H)⁺.

Preparación 25

Preparación de 5-fluoro-2-(metilaminometil)-1*H*-indol

a) 5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo

Según el procedimiento de la preparación 1(a), excepto que el indol-2-carboxilato de etilo se sustituyó por 5-fluoroindol-2-carboxilato de etilo, se preparó el compuesto del título (3,3 g, 100%) como un sólido de color blanco: MS (ES) *m/e* 222 (M+H)⁺.

b) N,1-dimetil-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida

Según el procedimiento de la preparación 1(b), excepto que el 1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo se sustituyó por 5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, se preparó el compuesto del título (2,1 g, 68%) como un sólido de color blanco: MS (ES) *m/e* 207 (M+H)⁺.

c) 5-fluoro-2-(metilaminometil)-1*H*-indol

Según el procedimiento de la preparación 1(c), excepto que la N,1-dimetilindol-2-carboxamida se sustituyó por N,1-dimetil-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida, se preparó el compuesto del título (1,5 g, 78%) como un aceite de color amarillo: MS (ES) *m/e* 193

144

(M+H)⁺.

Preparación 26

Preparación de 3-(metilaminometil)quinoleína

a) 3-(metilaminometil)quinoleína

- 5 Una disolución de 3-quinoleincarboxaldehído (1,5 g, 10 mmol), CH₃NH₂ 2,0 M/MeOH (10 ml, 20 mmol), AcOH glacial (0,6 ml, 10 mmol) y NaBH₃CN (0,35 g, 11 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con NaOH al 5% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se
- 10 concentraron. Una cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (MeOH al 10%/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título (0,83 g, 24%) como un aceite viscoso ligeramente amarillo: MS (ES) *m/e* 173 (M+H)⁺.

Preparación 27

Preparación de 2-(metilaminometil)benzofurano

1.5 a) N-metilbenzofuran-2-carboxamida

- A una disolución de ácido 2-benzofurancarboxílico (1,62 g, 10 mmol), hidrocloreuro de metilamina (0,79 g, 11 mmol), trietilamina (3,1 ml, 22 mmol) y HOBt·H₂O (1,5 g, 11 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió EDC (2,1 g, 11 mmol). La reacción se agitó durante la noche y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ al 5% y se extrajo
- 20 con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Una cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (MeOH al 3%/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título (1,75 g, 100%) como un sólido de color blanco: MS (ES) *m/e* 176 (M+H)⁺.

b) 2-(metilaminometil)benzofurano

- 25 A una disolución de BH₃ 1,0 M/THF (30 ml, 30 mmol) a 0°C se le añadió N-metilbenzofuran-2-carboxamida (1,75 g, 10 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió un exceso de metanol. La disolución resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución
- 30 rápida sobre gel de sílice (MeOH al 3%/CH₂Cl₂). El compuesto del título (0,2 g, 12%) se obtuvo como un sólido de color blanco: MS (ES) *m/e* 162 (M+H)⁺.

Preparación 28

Preparación de 1-metil-2-(propilaminometil)-1H-indol

a) 1-metil-N-ciclopropilindol-2-carboxamida

- 35 Según el procedimiento de la preparación 27(a), excepto que el ácido 2-benzofurancarboxílico se sustituyó por ácido 1-metil-1H-indol-2-carboxílico (3,5 g, 20 mmol), y el hidrocloreuro de metilamina se sustituyó por ciclopropilamina, se preparó el compuesto del título (2,1 g, 49%) como un sólido de color blanco: MS (ES) *m/e* 215 (M+H)⁺.

b) 1-metil-2-(propilaminometil)-1H-indol

- 40 A una disolución de 1-metil-N-ciclopropilindol-2-carboxamida (2,1 g, 9,8 mmol) en

THF seco (40 ml), se le añadió gota a gota una disolución de LiAlH_4 1,0 M en THF (2,2 ml, 22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, después se enfrió y se extinguió con NaOH al 10%. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Una cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título (0,65 g, 33%) como un aceite viscoso: MS (ES) *m/e* 203 (M+H)⁺.

Preparación 29

Preparación de 5-bromo-2-(metilamino)piridina y 5-bromo-2-(dimetilamino)piridina

a) 5-bromo-2-(metilamino)piridina y 5-bromo-2-(dimetilamino)piridina

A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,44 g, 11 mmol) en DMF seca (40 ml), se le añadió 2-amino-5-bromopiridina sólida (1,73 g, 10 mmol) en porciones durante 5-10 minutos. Se dejó que la emisión de gas cesara entre cada adición. La mezcla de color ámbar resultante se agitó durante 15 minutos, y luego se añadió yoduro de metilo (0,61 ml, 10 mmol) de una vez. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con NH₄Cl al 5% (30 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. Una cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (MeOH al 3%/CH₂Cl₂) separó los productos. La 5-bromo-2-(metilamino)piridina (0,60 g, 32%) se obtuvo como un semisólido: TLC (MeOH al 3%/CH₂Cl₂), R_f 0,35; MS (ES) *m/e* 187 (M+H)⁺. La 5-bromo-2-(dimetilamino)piridina (0,70 g, 34%) se obtuvo como un semisólido: TLC (MeOH al 3%/CH₂Cl₂), R_f 0,77; MS (ES) *m/e* 201 (M+H)⁺.

Preparación 30

Preparación del ácido (E)-3-[6-(metilamino)piridin-3-il]acrílico

a) (E)-3-[6-(metilamino)piridin-3-il]acrilato de bencilo

Según el procedimiento de la preparación 2(a), excepto que la 2-amino-5-bromopiridina se sustituyó por 5-bromo-2-(metilamino)piridina, se preparó el compuesto del título (0,52 g, 60%) como un sólido de color blanco: MS (ES) *m/e* 269 (M+H)⁺.

d) Ácido (E)-3-[6-(metilamino)piridin-3-il]acrílico

Según el procedimiento de la preparación 2(b), excepto que el (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilato de bencilo se sustituyó por (E)-3-[6-(metilamino)piridin-3-il]acrilato de bencilo, se preparó el compuesto del título (0,15 g, 43%) como un sólido de color blanco: MS (ES) *m/e* 179 (M+H)⁺.

Preparación 31

Preparación del ácido (E)-3-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]acrílico

a) (E)-3-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]acrilato de bencilo

Según el procedimiento de la preparación 2(a), excepto que la 2-amino-5-bromopiridina se sustituyó por 5-bromo-2-(dimetilamino)piridina, se preparó el compuesto del título (0,82 g, 84%) como un sólido de color blanco: MS (ES) *m/e* 283 (M+H)⁺.

d) Ácido (E)-3-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]acrílico

Según el procedimiento de la preparación 2(b), excepto que el (E)-3-(6-aminopiridin-

3-*l*)acrilato de bencilo se sustituyó por (E)-3-[6-(dimetilamino)piridin-3-*l*]acrilato de bencilo, se preparó el compuesto del título (0,20 g, 36%) como un sólido de color blanco: MS (ES) *m/e* 193 (M+H)⁺.

Preparación 32

5 Preparación del ácido (E)-3-(6-metilpiridin-3-*l*)acrílico

a) (E)-3-(6-metilpiridin-3-*l*)acrilato de bencilo

Según el procedimiento de la preparación 2(a), excepto que la 2-amino-5-bromopiridina se sustituyó por 5-bromo-2-metilpiridina, se preparó el compuesto del título (0,85 g, 34%) como un sólido de color blanco: MS (ES) *m/e* 253 (M+H)⁺.

10 d) Ácido (E)-3-(6-metilpiridin-3-*l*)acrílico

Según el procedimiento de la preparación 2(b), excepto que el (E)-3-(6-aminopiridin-3-*l*)acrilato de bencilo se sustituyó por (E)-3-(6-metilpiridin-3-*l*)acrilato de bencilo, se preparó el compuesto del título (0,18 g, 33%) como un sólido de color blanco: MS (ES) *m/e* 164 (M+H)⁺.

Preparación 33

Preparación de 2-(metilaminometil)-1*H*-indol

a) N-metil-1*H*-indol-2-carboxamida

Una suspensión de Indol-2-carboxilato de etilo (25,30 g, 133,7 mmol) en CH₃NH₂ acuoso al 40% (400 ml) se agitó a temperatura ambiente. El matraz se cerró herméticamente para mantener el material en el interior del matraz. A medida que la reacción se iba desarrollando, el producto comenzó a precipitar. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, luego se concentró para eliminar aproximadamente 200 ml de disolvente. El residuo remanente se diluyó con agua (500 ml), y el sólido se recogió mediante filtración con succión y se lavó con agua. El secado a un vacío elevado dejó el compuesto del título (21,50 g, 92%) como un sólido amarillo claro: MS (ES) *m/e* 175 (M+H)⁺.

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

Una disolución de LiAlH₄ en THF (1,0 M, 250 ml, 250 mmol) se añadió lentamente mediante una jeringa a una disolución de N-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (21,50 g, 12,34 mmol) en THF anhidro (100 ml). Durante la adición de los primeros 50 ml de la disolución de LiAlH₄ se produjo emisión de gas. Cuando finalizó la adición, la disolución de color amarillo claro resultante se calentó con un reflujo suave. Después de 23 horas, la reacción se enfrió en hielo y se extinguió mediante la adición gota a gota secuencial de H₂O (9,5 ml), NaOH 1,0 N (20 ml) y H₂O (28,5 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se filtró a través de Celite® y el lecho corto del filtro se lavó a fondo con THF. El filtrado se concentró y se realizó una cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (MeOH al 10%/CHCl₃ que contiene NH₄OH conc. al 0,5%) del residuo. Se obtuvo el compuesto del título (10,10 g, 51%) como un aceite de color amarillo claro: MS (ES) *m/e* 161 (M+H)⁺.

Preparación 34

40 Preparación de 1-etil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol

a) 2-[N-(benciloxycarbonil)-N-metilaminometil]-1H-indol

Se añadió N-(benciloxycarbonilo)succinimida (17,10 g, 68,6 mmol) a una disolución de 2-(metilaminometil)-1H-indol (10,00 g, 62,4 mmol) de la preparación 33, y trietilamina (9,60 ml, 68,6 mmol) en DMF (100 ml) a la temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche, y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre K₂CO₃ y se concentraron. Una cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexanos) produjo el compuesto del título (14,80 g, 80%) como un sólido blanquecino: MS (ES) *m/e* 295 (M+H)⁺.

b) 2-[N-(benciloxycarbonil)-N-metilaminometil]-1-etil-1H-indol

Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,25 g, 7,1 mmol) de forma discontinua, permitiendo la emisión de gas, a una disolución de 2-[N-(benciloxycarbonil)-N-metilaminometil]-1H-indol (1,40 g, 4,75 mmol) en DMF (35 ml) a 0°C. Cuando finalizó la adición de NaH, se añadió yoduro de etilo (0,42 ml, 5,2 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos, y después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre K₂CO₃ y se concentraron para producir el compuesto del título (1,30 g, 87%) como un sólido de color naranja: MS (ES) *m/e* 323 (M+H)⁺.

c) 1-etil-2-(metilaminometil)-1H-indol

Se añadió 2-[N-(benciloxycarbonil)-N-metilaminometil]-1-etil-1H-indol (1,30 g, 4,0 mmol) a una suspensión de catalizador de Pearlman (aproximadamente 0,30 g) en MeOH a temperatura ambiente en un matraz Parr. La reacción se colocó bajo 3,5 kg/cm² de H₂ y se agitó durante 8 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y el lecho corto del filtro se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título (0,75 g, 100%) como un sólido de color amarillo claro: MS (ES) *m/e* 189 (M+H)⁺.

Preparación 35

Preparación de 1-metil-3-(metilaminometil)-1H-indol (método A)

a) 1-metil-1H-indol-3-carboxilato de metilo

Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 8,56 g, 214,0 mmol) de forma discontinua, permitiendo la emisión de gas, a una disolución de 1H-indol-3-carboxilato de metilo (25,00 g, 142,7 mmol) en DMF (350 ml) a 0°C. Cuando finalizó la adición de NaH, se añadió yoduro de metilo (4,44 ml, 713,5 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos, y después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre K₂CO₃ y se concentraron para producir el compuesto del título (26,00 g, 96%) como un sólido de color naranja: MS (ES) *m/e* 190 (M+H)⁺.

b) N,1-dimetil-1H-indol-3-carboxamida

Una suspensión de 1-metil-1H-indol-3-carboxilato de metilo (4,30 g, 22,74 mmol) en CH₃NH₂ acuoso al 40% (400 ml) se agitó a temperatura ambiente. El matraz se cerró herméticamente para mantener el material en el interior del matraz. A medida que la

42

reacción se iba desarrollando, el producto comenzó a precipitar. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, luego se concentró para eliminar aproximadamente 200 ml de disolvente. El residuo remanente se diluyó con agua (500 ml), y el sólido se recogió mediante filtración con succión y se lavó con agua. Una cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo) dejó el compuesto del título (2,4 g, 56%) como un sólido de color blanco: MS (ES) m/e 189 (M+H)⁺.

c) 1-metil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol

Una disolución de LiAlH₄ en THF (1,0 M, 5,20 ml, 5,2 mmol) se añadió lentamente mediante una jeringa a una disolución de N,1-dimetil-1*H*-indol-3-carboxamida (0,50 g, 2,6 mmol) en THF anhidro (15 ml). Durante la adición de los primeros 2 ml de la disolución de LiAlH₄ se produjo emisión de gas. Cuando finalizó la adición, la disolución de color amarillo claro resultante se calentó con un reflujo suave. Después de 23 horas, la reacción se enfrió en hielo y se extinguió mediante la adición gota a gota secuencial de H₂O (0,5 ml), NaOH 1,0 N (0,5 ml) y H₂O (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se filtró a través de Celite® y el lecho corto del filtro se lavó a fondo con THF. El filtrado se concentró y se realizó una cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (MeOH al 10%/CHCl₃ que contiene NH₄OH conc. al 0,5%) del residuo, para obtener el compuesto del título (0,30 g, 67%) como un aceite de color amarillo claro: MS (ES) m/e 175 (M+H)⁺.

Preparación 36

Preparación de 1-metil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol (método B)

A una disolución de 1-metilindol-3-carboxaldehído (10,0 g, 62,8 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió una disolución de CH₃NH₂ 2,0 M en MeOH (126 ml, 252,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se concentró hasta obtener un aceite de color amarillo claro. Este aceite se disolvió en EtOH (300 ml), y se añadió NaBH₄ (2,38 g, 62,8 mmol). Después de 2 horas, la reacción se concentró hasta obtener una suspensión y se disolvió en NaOH 1,0 N (75 ml). La disolución acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 200 ml) y las fracciones orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Una cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH que contiene NH₄OH al 5%, 9:1) y un secado a vacío elevado dejó el compuesto del título (10,1 g, 92%) como un aceite ligeramente amarillo: MS (ES) m/e 175 (M+H)⁺.

Preparación 37

Preparación de la sal HCl del ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-metacrílico y la sal HCl del ácido 2-(6-aminopiridin-3-ilmetil)acrílico

a) (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-metacrilato de etilo y 2-(6-aminopiridin-3-ilmetil)acrilato de etilo

A una disolución agitada de 2-amino-5-bromopiridina (25 g, 140 mmol) en propionitrilo (150 ml) se añadió metacrilato de etilo (50 ml, 400 mmol), DIEA (50 ml, 287 mmol), acetato de paladio(II) (1,57 g, 7 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (4,3 g, 14 mmol). La reacción se purgó con argón y se calentó a reflujo durante 6 horas, después se enfrió hasta

49

la temperatura ambiente y se concentró hasta la sequedad al vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo al 80%/hexanos (100 ml), y la disolución se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 80%/hexanos (400 ml) hasta que todo el producto eluyó. El filtrado amarillento se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en un volumen pequeño de Et₂O/éter de petróleo 1:1. El precipitado que se formó se recogió y se secó al vacío para producir el (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-metacrilato de etilo (10,77 g, 37%) como un sólido de color amarillo pálido: LCMS (ES) *m/e* 207,0 (M+H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,75 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,79 (sa, 2H), 4,26 (q, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,34 (t, 3H). El filtrado se concentró hasta la sequedad y se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 4:1) para dar más (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-metacrilato de etilo (0,87 g, 3%) y 2-(6-aminopiridin-3-ilmetil)acrilato de etilo (5,77 g, 20%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) *m/e* 207,0 (M+H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,53 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,21 (d, J=1,8 Hz, 1H), 5,48 (d, J=1,4 Hz, 1H), 4,17 (q, 2H), 3,47 (s, 2H), 1,27 (t, 3H).

b) Sal HCl del ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-metacrílico

Al (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-metacrilato de etilo (5,0 g, 24,2 mmol) se le añadió HOAc (25 ml) y HCl conc. (25 ml). La reacción se agitó y se calentó a 100°C durante 6 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta la sequedad. El residuo remanente se trituroó con Et₂O, se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (5,5 g, cuantitativo) como un sólido de color blanco: LCMS (ES) *m/e* 179,0 (M+H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (sa, 2H), 8,16 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,08 (d, J=9,3 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H).

c) Sal HCl del ácido 2-(6-aminopiridin-3-ilmetil)acrílico

Según el procedimiento de la preparación 37(b), excepto que el (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-metilacrilato de etilo se sustituyó por 2-(6-aminopiridin-3-ilmetil)acrilato de etilo (3,0 g, 15 mmol), se obtuvo el compuesto del título (3,0 g, 93%) como un sólido de color blanco: LCMS (ES) *m/e* 179,0 (M+H)⁺; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (sa, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,00 (d, J=9,7 Hz, 1H), 6,15 (d, J=1,2 Hz, 1H), 5,67 (d, J=1,2 Hz, 3,45 (s, 2H).

Preparación 38

Preparación de 2-(metilaminometil)naftaleno.

A una solución agitada de metilamina en H₂O al 40% en peso (50 mL, 581 mmoles), en THF (50 mL), a 0°C, se añadió 2-(bromometil)naftaleno (10 g, 43 mmoles) en una porción. Se dejó calentar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, y después se concentró bajo vacío. El residuo se recogió en Et₂O y se lavó con NaOH 1,0 N y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. La purificación mediante cromatografía rápida en gel de sílice (CHCl₃/metanol que contiene 5% de NH₄OH de 98:2 a 9:1) dio el compuesto del título (3,95 g, 54%) en forma de un aceite claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,49



(m, 3H), 3,94 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

Preparación 39

Preparación de la sal de HCl del ácido (E)-3-(6-amino-4-metilpiridin-3-il)acrílico.

a) 2-Amino-5-bromo-4-metilpiridina.

5 A una solución agitada de 2-amino-4-metilpiridina (22 g, 203 mmoles) en HBr al 48% (200 mL) a 70°C se añadió gota a gota una solución de H₂O₂ al 15% en H₂O (60 mL) durante 60 minutos. La reacción se volvió ligeramente exotérmica y el baño de aceite se retiró al cabo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante una hora más, y después se vertió en hielo (aproximadamente 500 ml). La solución clara se ajustó a pH 4-
10 5 con Na₂CO₃ sólido (80 g, 755 mmoles), y la suspensión blanca y espesa resultante se filtró. El lecho filtrante se lavó con un pequeño volumen de H₂O y se prensó en seco. El secado bajo alto vacío dio una mezcla 2:3 de 2-amino-5-bromo-4-metilpiridina y 2-amino-3,5-dibromo-4-metilpiridina (27,08 g). La cromatografía rápida sobre gel de sílice (50% de acetato de etilo/hexanos, después acetato de etilo) dio el compuesto del título (12,11 g, 32%) en forma de un sólido blanco: LCMS (ES) *m/e* 187,2 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,03 (br s, 2H), 2,17 (s, 3H).
15

b) (E)-3-(6-Amino-4-metilpiridin-3-il)acrilato de etilo.

A una solución agitada de 2-amino-5-bromo-4-metilpiridina (10 g, 54 mmoles) en propionitrilo (50 mL) se añadió acrilato de etilo (17 mL, 157 mmoles), DIEA (19 mL, 106
20 mmoles), acetato de paladio (II) (0,61 g, 2,7 mmoles) y tri-*o*-tolilfosfina (1,64 g, 5,4 mmoles). La mezcla de reacción se purgó con argón y se calentó bajo reflujo durante 6 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad bajo vacío. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró y el residuo que quedó se trituró con Et₂O/éter de
25 petróleo 1:1 (50 mL), se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (6,50 g, 59%) en forma de un sólido amarillo pálido: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 7,66 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,40 (br s, 2H), 6,32 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,15 (q, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,24 (t, 3H).

c) Sal de HCl del ácido (E)-3-(6-amino-4-metilpiridin-3-il)acrílico.

30 A (E)-3-(6-amino-4-metilpiridin-3-il)acrilato de etilo (1,50 g, 7,3 mmoles) se añadió HOAc (15 mL) y HCl concentrado (15 mL). La solución se agitó a 100°C durante 10 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. La trituración con Et₂O, la filtración y el secado bajo vacío dieron el compuesto del título (1,65 g, cuantitativo) en forma de un sólido blanco: LCMS (ES) *m/e* 179,2 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 8,28 (br s, 3H), 7,51 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,46 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H).
35

Preparación 40

Preparación de 1,3-dimetil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol.

a) 1,3-Dimetil-1*H*-indol.

40 A una solución agitada de 3-metilindol (15,0 g, 114 mmoles) en DMF seca (200

5

mL) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite, 5,0 g, 125 mmoles) en porciones. Se observó desprendimiento de gas. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y después se añadió yodometano (8 mL, 129 mmoles) en una porción. La reacción se hizo exotérmica y se enfrió en un baño de hielo. Al cabo de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo. La solución se lavó con H₂O y después con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad. La purificación mediante destilación de recorrido corto bajo vacío (p. de eb. 88-92°C, 0,5 mm de Hg) dio el compuesto del título (16,10 g, 97%) en forma de un aceite amarillo pálido: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

b) 1,3-Dimetil-1*H*-indol-2-carboxaldehído.

A una solución agitada de oxiclورو de fósforo (7,0 mL, 75 mmoles) en DMF (25 mL) se añadió gota a gota una solución de 1,3-dimetilindol (12,0 g, 83 mmoles) en DMF seca (6,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se vertió sobre hielo. La mezcla se alcalinizó con una solución de NaOH (13,2 g, 330 mmoles) en H₂O (44, mL), y después se extrajo con Et₂O (2x50 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo vacío. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (10% acetato de etilo/hexanos) dio el compuesto del título (13,03 g, 91%) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (ES) *m/e* 174,2 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,16 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

c) 1,3-Dimetil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol.

A 1,3-dimetil-1*H*-indol-2-carboxaldehído (13,0 g, 75 mmoles) se añadió una solución de metilamina 2,0M en metanol (150 mL, 300 mmoles) y HOAc (4,3 mL, 75 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se enfrió a 0°C y se añadió cianoborohidruro sódico (5,0 g, 80 mmoles) en porciones a lo largo de 5 minutos. Después se dejó calentar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se recogió en Et₂O. La solución se lavó con NaOH 1,0 N y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. La cromatografía rápida en gel de sílice (95:5 de CHCl₃/metanol que contiene 5% de NH₄OH) dio el compuesto del título (7,34 g, 52%) en forma de un aceite amarillo: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,36 (br s, 1H).

Preparación 41

Preparación de 6-bromo-2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*d*]-1,3-oxazina.

a) 2-Amino-3-(hidroximetil)pirídina.

A una solución agitada de ácido 2-aminonicotínico (20 g, 145 mmoles) en THF seco (200 mL) bajo argón, se añadió LiAlH₄ 1,0 M en THF (300 mL, 300 mmoles) cuidadosamente, en porciones, a través de un condensador de reflujo, a lo largo de 4



horas. La reacción se hizo exotérmica y reflujo sin calentamiento exterior. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas más, y después se enfrió a 0°C y se apagó cuidadosamente por adición secuencial de H₂O (12 mL), NaOH en H₂O al 15% (12 mL) y H₂O (35 mL). La suspensión espesa resultante se agitó durante 1 hora, después se filtró a través de un lecho de celite®. El lecho filtrante se aclaró con THF (300 mL) y el filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (17,04 g, 95%) en forma de un sólido céreo amarillo pálido: LCMS (ES) *m/e* 125,1 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (dd, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,65 (br s, 2H), 5,16 (t, 1H), 4,34 (d, J = 4,6 Hz, 2H).

10 b) 2-Amino-5-bromo-3-(hidroximetil)piridina.

A una solución agitada de 2-amino-3-(hidroximetil)piridina (15,0 g, 121 mmoles) en HOAc (300 ml) a temperatura ambiente se añadió bromo (6,2 ml, 121 mmoles) gota a gota a lo largo de 1 hora. Se formó una suspensión después de aproximadamente 15 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más, y después se concentró bajo vacío. El residuo se recogió en Na₂CO₃ 1,0 M (500 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El residuo resultante se trituró con un pequeño volumen de éter de petróleo, se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (18,45 g, 75%) en forma de un sólido beige: LCMS (ES) *m/e* 203,2 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,92 (br s, 2H), 5,29 (br s, 1H), 4,30 (s, 2H).

c) 6-Bromo-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d]-1,3-oxazina.

A una solución agitada de 2-amino-5-bromo-3-(hidroximetil)piridina (3,0 g, 15 mmoles) en metanol (30 ml) se añadió carbonato de dimetilo (5 ml, 60 mmoles) y metóxido sódico (solución al 25% en peso en metanol, 4 ml, 17,4 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo que queda se trituró con solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml), se filtró, se lavó con H₂O fría (50 ml) y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (1,75 g, 51%) en forma de un sólido beige: LCMS (ES) *m/e* 229,0 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,90 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 5,31 (s, 2H).

Preparación 42

Preparación de 3-metil-2-(metilaminometil)benzo[b]tiofeno.

A una solución agitada de 3-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxaldehído (0,5 g, 2,8 mmoles) en metanol (15 ml) se añadió metilamina 2,0 M en metanol (6 ml, 12 mmoles) y HOAc (0,32 ml, 5,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante hora, y después se añadió clonoborohidruro sódico (0,2 g, 3 mmoles) en una porción. Después de agitar durante 16 horas más, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se recogió en Et₂O y se lavó con NaOH 1,0 N y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. La purificación mediante

3

cromatografía rápida sobre gel de sílice (95:5 de CHCl_3 /metanol que contiene 5% de NH_4OH) dio el compuesto del título (0,30 g, 56%) en forma de un aceite amarillo: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,34 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,77 (br s, 1H).

5 Preparación 43

Preparación de 2-(metilaminometil)benzotiofeno.

a) N-Metil benzotiofeno-2-carboxamida.

A una solución agitada de metilamina 2,0 M en THF (60 ml) se añadió gota a gota a 0°C una solución de cloruro de benzotiofeno-2-carbonilo (10,8 g, 55 mmoles) en THF (50 ml). Después de la adición se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y luego se concentró bajo vacío. La trituración con una solución fría de 4:1 H_2O /metanol (50 ml), la filtración y el secado bajo vacío dieron el compuesto del título (10,35 g, 98%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) m/e 191,9 ($M + H$)⁺.

15 b) 2-(Metilaminometil)benzotiofeno.

A una suspensión agitada de N-metil-benzotiofeno-2-carboxamida (10,0 g, 52 mmoles) en THF seco (75 ml) bajo argón, se añadió una solución de LiAlH_4 1,0 M en THF (135 ml, 135 mmoles) a lo largo de 15 minutos. La reacción se volvió clara rápidamente y se calentó a reflujo durante 2 días. Después de enfriar a 0°C, la reacción se apagó cuidadosamente con la adición secuencial de H_2O (5,1 ml), NaOH al 15% en H_2O (5,1 ml) y H_2O (15,3 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de celite® y el lecho filtrante se aclaró con Et_2O (50 ml). El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (9,11 g, 99%) en forma de un aceite amarillo pálido que solidificó en el congelador. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,33 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,56 (br s, 1H).

Preparación 44

Preparación de 2-metil-3-(metilaminometil)indol.

A una solución de 2-metilindol-3-carboxaldehído (10,00 g, 62,84 mmoles) en MeOH (100 ml) se añadió CH_3NH_2 2M en MeOH (200 ml). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró dando un aceite amarillo que solidificó bajo vacío. Este sólido se disolvió en etanol (350 ml) y se añadió NaBH_4 (2,38 g, 62,8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, y después se concentró bajo vacío. El residuo que queda se diluyó con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La cromatografía rápida sobre gel de sílice (9:1 de CHCl_3 /MeOH que contiene 5% de NH_4OH) y el secado bajo vacío elevado dieron el compuesto del título (6,88 g, 63%) en forma de un sólido viscoso ligeramente amarillo: MS (ES) m/e 175 ($M + H$)⁺.

Preparación 45

40 Preparación de 5-bromo-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona.

54

A una solución de 2*H*-pirido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona (5,00 g, 33,3 mmoles) en HOAc (100 ml) se añadió Br₂ (2,6 ml, 50,0 mmoles). Después de agitar durante 48 horas a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró para dar un sólido naranja, que se suspendió en NaOH 1N (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (9:1 CH₂Cl₂/MeOH que contiene 5% de NH₄OH) y el secado bajo vacío elevado dieron el compuesto del título (5,49 g, 72%) en forma de un sólido amarillo: MS (ES) *m/e* 230 (M + H)⁺.

Preparación 46

10 Preparación de 5-bromo-2-acetilaminopirimidina.

A una solución de 5-bromo-2-aminopirimidina (2,0 g, 11,5 mmoles) en CH₂Cl₂ (75 ml) a temperatura ambiente, se añadió 2,6-lutidina (2,7 ml, 23,0 mmoles) seguida por cloruro de acetilo (0,99 g, 12, mmoles). Después de agitar durante 8 horas, la solución de reacción se concentró bajo vacío. El residuo que queda se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con H₂O (100 ml) y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (95:5 CHCl₃/MeOH) y el secado bajo vacío elevado dieron el compuesto del título (1,74 g, 70%) en forma de un sólido amarillo: MS (ES) *m/e* 217 (M + H)⁺.

Preparación 47

Preparación de 1-metil-2-(metilaminometil)-6-metoxi-1*H*-indol.

20 a) 1-Metil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metilo.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 (a), excepto que el metil-6-metoxiindol-2-carboxilato sustituye al indol-2-carboxilato de etilo, se preparó el compuesto del título (92%) en forma de un sólido de color canela: MS (ES) *m/e* 220,2 (M + H)⁺.

25 b) N,1-Dimetil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 (b), excepto que el 1-metil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metilo sustituye al 1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, se preparó el compuesto del título (95%) en forma de un sólido de color blanquecino: MS (ES) *m/e* 219,2 (M + H)⁺ y 437,4 (2M + H)⁺.

30 c) 1-Metil-2-(metilaminometil)-6-metoxi-1*H*-indol.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 (c), excepto que la N,1-dimetil-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida sustituye a la N,1-dimetil-1*H*-indol-2-carboxamida, se preparó el compuesto del título (76%) en forma de un sólido de color gris claro: MS (ES) *m/e* 205,2 (M + H)⁺, 409,4 (2M + H)⁺.

35 Preparación 48

Preparación de 1,7-dimetil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol.

a) 1,7-Dimetil-1*H*-indol.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 (a), excepto que el 7-metilindol sustituye al indol-2-carboxilato de etilo, se preparó el compuesto del título (89%) en forma de un sólido de color canela: MS (ES) *m/e* 146,2 (M + H)⁺.

40

b) 1,7-Dimetil-1*H*-indol-3-carboxaldehído.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 40 (b), excepto que el 1,7-dimetil-1*H*-indol sustituye al 1,3-dimetilindol, se preparó el compuesto del título (82%) en forma de un sólido de color canela claro: MS (ES) *m/e* 174,2 (M + H)⁺.

5 c) 1,7-Dimetil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 40 (c), excepto que el 1,7-dimetil-1*H*-indol-3-carboxaldehído sustituye al 1,3-dimetil-1*H*-indol-1-carboxaldehído, se preparó el compuesto del título (98%) en forma de un sólido blanco cristalino: MS (ES) *m/e* 189,2 (M + H)⁺.

10 Preparación 49

Preparación de 1,5-dimetil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol.

a) 1,5-Dimetil-1*H*-indol.

De acuerdo con el método de la Preparación 1 (a), excepto que el 5-metil-indol sustituye al indol-2-carboxilato de etilo, se preparó el compuesto del título (92%) en forma de un aceite de color ámbar: MS (ES) *m/e* 146,2 (M + H)⁺.

b) 1,5-Dimetil-1*H*-indol-3-carboxaldehído.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 40 (b), excepto que el 1,5-dimetil-1*H*-indol sustituye al 1,3-dimetilindol, se preparó el compuesto del título (82%) en forma de un sólido de color canela claro: MS (ES) *m/e* 174,2 (M + H)⁺.

20 c) 1,5-Dimetil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 36, excepto que el 1,5-dimetil-1*H*-indol-3-carboxaldehído sustituye al 1,3-dimetil-1*H*-indol-1-carboxaldehído, se preparó el compuesto del título (89%) en forma de un aceite: MS (ES) *m/e* 189,2 (M + H)⁺.

Preparación 50

25 Preparación de 1,6-dimetil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol.

a) 1,6-Dimetil-1*H*-indol.

De acuerdo con el método de la Preparación 1 (a), excepto que el 5-metilindol sustituye al indol-2-carboxilato de etilo, se preparó el compuesto del título (96%) en forma de un aceite de color ámbar: MS (ES) *m/e* 146,2 (M + H)⁺.

30 b) 1,6-Dimetil-1*H*-indol-3-carboxaldehído.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 40 (b), excepto que el 1,5-dimetil-1*H*-indol sustituye al 1,3-dimetilindol, se preparó el compuesto del título (99%) en forma de un sólido de color canela claro: MS (ES) *m/e* 174,2 (M + H)⁺.

c) 1,6-Dimetil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol.

35 De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 36, excepto que el 1,5-dimetil-1*H*-indol-3-carboxaldehído sustituye al 1,3-dimetil-1*H*-indol-1-carboxaldehído, se preparó el compuesto del título (95%) en forma de un aceite: MS (ES) *m/e* 189,2 (M + H)⁺.

Preparación 51

Preparación de 1-bencil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol.

40 a) 3-(Metilaminometil)-1*H*-indol.

56

A una solución de indol-3-carboxaldehído (5,4 g, 34,1 mmoles) en MeOH (30 ml) se añadió una solución de CH_3NH_2 2,0 M en MeOH (51,3 ml, 102,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró dando un aceite amarillo claro. Este aceite se disolvió en EtOH (40 ml) y se añadió

5 NaBH_4 (1,3 g, 34,1 mmoles). Después de 16 horas la mezcla de reacción se concentró dando una suspensión espesa y se disolvió en Na_2CO_3 al 10% (100 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y las fracciones orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El secado bajo vacío elevado dejó el compuesto del título (5,2 g, 94%) en forma de un sólido débilmente amarillo: MS (ES) m/e 161 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

10 b) 3-[N-(Benciloxycarbonil)-N-metilaminometil]-1H-Indol.

Se añadió N-(benciloxycarbonil)succinimida (8,9 g, 35,7 mmoles) a una solución de 3-(metilaminometil)-1H-Indol (5,2 g, 32,5 mmoles) y trietilamina (5,0 ml, 65,7 mmoles) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó con agua y la mezcla se

15 extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (33% de acetato de etilo/hexanos) dio el compuesto del título (7,0 g, 74%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) m/e 295 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

c) 3-[N-(Benciloxycarbonil)-N-metilaminometil]-1-bencil-1H-indol.

20 Se añadió en porciones NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,15 g, 3,8 mmoles), dejando que se desprendiese gas, a una solución de 3-[N-(benciloxycarbonil)-N-metilaminometil]-1H-indol (0,7 g, 2,5 mmoles) en DMF (25 mL) a 0°C. Una vez completa la adición de NaH, se añadió bromuro de bencilo (1,2 mL, 10,0 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y después a temperatura

25 ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (33% de acetato de etilo/hexanos) dio el compuesto del título (0,9 g, 93%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) m/e 385 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

30 D) 1-Bencil-3-(metilaminometil)-1H-indol.

Se añadió 3-[N-(benciloxycarbonil)-N-metilaminometil]-1-bencil-1H-indol (0,9 g, 2,3 mmoles) a una suspensión de catalizador de Pearlman (aproximadamente 0,30 g) en MeOH a temperatura ambiente en un matraz de Parr. La mezcla de reacción se puso bajo una presión de hidrógeno de 3,5 Kg/cm² y se agitó durante 5 horas. La mezcla se

35 filtró a través de celite® y el lecho filtrante se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (0,5 g, 86%) en forma de un sólido amarillo claro: MS (ES) m/e 251 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Preparación 52

Preparación de 2-fenilamino-3-bromopiridina.

40 Una mezcla de 2,5-dibromopiridina (10,2 g, 43 mmoles) en anilina (25 mL) se

5X

agitó y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mayor parte de la anilina se separó por destilación bajo vacío. El residuo que queda se recogió en acetato de etilo, y la solución se lavó con Na_2CO_3 1,0 N y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. La trituración con éter de petróleo, la filtración y el secado bajo vacío dieron el compuesto del título (7,20 g, 67%) en forma de un sólido de color canela: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,31-7,39 (m, 4H), 7,11 (m, 1H), 6,79 (br s, 1H); MS (ES) m/e 249,0 ($M + H$) $^+$.

Preparación 53

10 Preparación de 1,2-dimetil-3-(metilaminometil)-1H-indol.

a) 1,2-Dimetilindol-3-carboxaldehído.

Una solución de POCl_3 (7,0 mL, 75 mmoles) en DMF (100 mL) se agitó durante 5 minutos a 0°C , y después se añadió en una porción 1,2-dimetilindol (10,0 g, 69 mmoles). Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La suspensión espesa se vertió en hielo fundente (300 mL) y el matraz de aclaró con más agua (50 mL). La mezcla acuosa se alcalinizó con una solución de NaOH (13,2 g, 330 mmoles) en H_2O (50 mL) y la suspensión espesa se filtró para recoger el sólido. Este se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (11,59 g, 97%) en forma de un sólido blanquecino: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,07 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,21 (dt, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

b) 1,2-Dimetil-3-metiliminometil)-1H-indol.

A 1,2-dimetilindol-3-carboxaldehído (11,50 g, 66,4 mmoles) se añadió una solución 2M de metilamina en metanol (100 mL, 200 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad para dar el compuesto del título en crudo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

c) 1,2-Dimetil-3-(metilaminometil)-1H-indol.

Se recogió el 1,2-dimetil-3-metiliminometil)-1H-indol en etanol (200 mL) y se añadió en porciones NaBH_4 (2,6 g, 66,7 mmoles) agitando a temperatura ambiente (con vigoroso desprendimiento de gas). Después de 16 horas la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se alcalinizó con solución acuosa de NaOH 1,0 N (200 mL). La mezcla se extrajo con Et_2O (250 mL) y los extractos en Et_2O reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (5-10% de (NH_4OH al 5%/MeOH)/ CHCl_3) dio el compuesto del título (8,47 g, 68%) en forma de un aceite que solidificó en el congelador: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Preparación 54

58

Preparación de 3-(metilaminometil)benzo[b]tiofeno

A una solución agitada de metilamina 2M en metanol (75 mL, 150 mmoles) se añadió benzo[b]tiofeno-3-carboxaldehído (5,3 g, 33 mmoles) y HOAc (4,3 mL, 75 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió NaBH₃CN (2,1 g, 33 mmoles) en porciones a lo largo de 5 minutos. El residuo se recogió en Et₂O (300 mL) y se lavó con NaOH 1,0 N (300 mL) y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (5% (NH₄OH al 5%/MeOH) /CHCl₃) dio el compuesto del título (2,81 g, 48%) en forma de un aceite parduzco: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (2d, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,5 (br s, 1H).

Preparación 55

Preparación de 5-bromo-2,2'-dipiridilamina.

Se añadió bromo (3,0 mL, 58,2 mmoles) gota a gota a lo largo de 15 minutos a una solución agitada de 2,2'-dipiridilamina (10, g, 58,4 mmoles) en HOAc (100 mL). La mezcla de reacción se convirtió rápidamente en una suspensión espesa. Después de 2 horas la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (0,5% (NH₄OH al 5%/MeOH)/CHCl₃). El residuo resultante se trituró con hexano y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (1,77 g, 12%) en forma de un sólido blanquecino: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,88 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (t, 1H); MS (ES) m/e 250 (M + H)⁺. También se aisló 5,5'-dibromo en forma de un sólido blanco después de triturar con hexano y secar bajo vacío: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,08 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 7,88 (dd, 2H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H); MS (ES) m/e 328,0 (M + H)⁺.

Preparación 56

Preparación de 2-(metilaminometil)-3-metilbenzo[b]tiofeno.

De acuerdo con los procedimientos de las Preparaciones 53 (b) y (c), excepto que el 3-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxaldehído (7,40 g, 42 mmoles) sustituye al 1,2-dimetilindol-2-carboxaldehído, se preparó el compuesto del título (6,02 g, 75%) en forma de un aceite amarillo pálido que solidificó en el congelador: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,77 (br s, 1H).

Preparación 57

Preparación de 2-metil-3-(metilaminometil)benzo[b]tiofeno.

a) 2-Metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxaldehído.

Se añadió SnCl₄ (20 mL, 67 mmoles) a lo largo de 5 minutos a una solución agitada de 2-metilbenzo[b]tiofeno (5,0 g, 33,7 mmoles) en CH₂Cl₂ (75 mL) a 0°C bajo argón. Al cabo de 15 minutos se añadió diclorometil-metil-éter (3,7 mL, 41 mmoles). La mezcla de reacción se convirtió en una suspensión de color amarillento. Se dejó calentar

la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, y después se vertió en hielo fundente (200 mL). La mezcla acuosa se acidificó con HCl 1,0 N (100 mL) y se agitó hasta que se disolvió la suspensión. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo vacío. La purificación mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (10% de acetato de etilo/hexano) dio el compuesto del título (5,83 g, 98%) en forma de un sólido blanco cristalino: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 2,93 (s, 3H).

b) 2-Metil-3-(metilaminometil)benzo[b]tiofeno.

De acuerdo con los procedimientos de la Preparación 53 (b) y (c), excepto que el 2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxaldehído (5,0 g, 28,4 mmoles) sustituye al 1,2-dimetilindol-3-carboxaldehído, se preparó el compuesto del título (4,89 g, 90%) en forma de un aceite que solidificó en el congelador. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,29 (t, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Preparación 58

Preparación de 3,4-dimetil-2-(metilaminometil)tieno[2,3-b]tiofeno.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 24(a), excepto que el 3,4-dimetiltieno[2,3-b]tiofeno-2-carboxaldehído (0,5 g, 2,5 mmoles) sustituye al 1-metilindol-2-carboxaldehído, se preparó el compuesto del título (0,28 g, 53%) en forma de un aceite incoloro: MS (ES) *m/e* 212 (M + H)⁺.

Preparación 59

Preparación de 1-metil-2-(metilaminometil)naftaleno.

a) N,1-Dimetilnaftaleno-2-carboxamida.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 20(a), excepto que el ácido 1-metilnaftaleno-2-carboxílico (*J. Org. Chem.* 1965, 22, 3869; 0,3 g, 1,6 mmoles) sustituye al ácido 3-metil-2-inden-2-carboxílico, se preparó el compuesto del título (0,3 g, 94%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) *m/e* 200 (M + H)⁺.

b) 1-Metil-2-(metilaminometil)naftaleno.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 20(b), excepto que la N,1-dimetilnaftaleno-2-carboxamida (0,3 g, 1,5 mmoles) sustituye a la N,3-dimetilindeno-2-carboxamida, se preparó el compuesto del título (0,1 g, 36%) en forma de un aceite incoloro: MS (ES) *m/e* 186 (M + H)⁺.

Preparación 60

Preparación de 1-metil-3-(metilaminometil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina.

a) 1-Metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridina.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 40(a), excepto que el 7-azaindol (2,28 g, 1,83 mmoles) sustituye al 3-metilindol, se preparó el compuesto del título (1,4 g, 58%) en forma de un aceite amarillo: MS (ES) *m/e* 133 (M + H)⁺.

b) 1-Metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-carboxaldehído.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 40(b), excepto que el 1-metil-

1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,7 g, 5,3 mmoles) sustituye al 1,3-dimetilindol, se preparó el compuesto del título (0,4 g, 47%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) *m/e* 161 (M + H)⁺.

c) 1-Metil-3-(metilaminometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 40(c), excepto que el 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxaldehído (0,4 g, 2,5 mmoles) sustituye al 1,3-dimetil-1H-indol-2-carboxaldehído, se preparó el compuesto del título (0,2 g, 45%) en forma de un aceite amarillo: MS (ES) *m/e* 176 (M + H)⁺.

Preparación 61

Preparación de 2,3-dihidro-8-(metilaminometil)-1H-3a-azaciclopenta[a]indeno.

a) 2,3-Dihidro-1H-3a-azaciclopenta[a]indeno-8-carboxaldehído.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 40(b), excepto que el 2,3-dihidro-1H-3a-azaciclopenta[a]indeno (*J. Med. Chem.* 1965, 8, 700; 0,24 g, 1,53 mmoles) sustituye al 1,3-dimetilindol, se preparó el compuesto del título (0,17 g, 60%) en forma de un sólido amarillo: MS (ES) *m/e* 186 (M + H)⁺.

b) 2,3-Dihidro-8-(metilaminometil)-1H-3a-azaciclopenta[a]indeno.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 40(c), excepto que el 2,3-dihidro-1H-3a-azaciclopenta[a]indeno-8-carboxaldehído (0,17 g, 0,92 mmoles) sustituye al 1,3-dimetil-1H-indol-2-carboxaldehído, se preparó el compuesto del título (0,1 g, 54%) en forma de un aceite amarillo: MS (ES) *m/e* 201 (M + H)⁺.

Los ejemplos que siguen ilustran métodos para preparar los compuestos biológicamente activos de esta invención a partir de compuestos intermedios tales como los descritos en la Preparaciones precedentes.

Ejemplo 1

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-il-metil)acrilamida.

Se añadió EDC (0,70 g, 3,7 mmoles) a una solución de ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (0,61 g, 3,7 mmoles), 1-metil-2-(metilaminometil)-1H-indol (0,65 g, 3,7 mmoles), HOBt·H₂O (0,50 g, 3,7 mmoles) y trietilamina (0,52 mL, 3,7 mmoles) en DMF (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ al 5% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (3% de MeOH/CH₂Cl₂) dio un semisólido incoloro que se trituró con Et₂O y se secó. El compuesto del título (1,0 g, 83%) se obtuvo en forma de un sólido blanco: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (br s, 1H), 7,45-7,70 (m, 3H), 7,00-7,30 (m, 3H), 6,69 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,30-6,50 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,67 (br s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,01 (s, 3H); MS (ES) *m/e* 321 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₁₉H₂₀N₄O·0,40 H₂O: C, 69,66; H, 6,40; N, 17,10. Encontrado: C, 69,99; H, 6,27; N, 16,84.

Ejemplo 2

Preparación de (E)-3-(4-aminofenil)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-il-metil)acrilamida.

61

Se añadió EDC (218 mg, 1,14 mmoles) a una solución de hidrocloruro del ácido 4-aminocinámico (220 mg g, 1,10 mmoles), 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol (0,20 g, 1,15 mmoles), HOBt·H₂O (154 mg, 1,14 mmoles) y trietilamina (0,20 mL, 1,43 mmoles) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ al 5% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (2 x 30 mL) y se secaron sobre MgSO₄. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (3% de MeOH/CH₂Cl₂) dio el compuesto del título (68 mg, 19%) en forma de una espuma amarilla: ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆, 330 K) δ 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,06-7,15 (m, 1H), 6,94-7,03 (m, 1H), 6,81 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,25 (br s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,02 (s, 3H); MS (ES) *m/e* 320 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₀H₂₁N₃O·0,20 H₂O: C, 74,37; H, 6,68; N, 13,01. Encontrado: C, 74,21; H, 6,60; N, 12,80.

Ejemplo 3

Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-il-metil)-3-(piridin-3-il)acrilamida.

Se añadió EDC (0,22 g, 1,14 mmoles) a una solución de ácido *trans*-3-(3-piridil)acrilico (0,17 g, 1,14 mmoles), 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol (0,20 g, 1,15 mmoles), y HOBt·H₂O (0,15 g, 1,11 mmoles) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ al 5% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (3% de MeOH/CH₂Cl₂) seguida por cromatografía en capa fina (TLC) preparativa (3% de MeOH/CH₂Cl₂) dio el compuesto del título (0,14 g, 40%) en forma de un sólido blanco: La ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) indicó una mezcla de aproximadamente 8:1 de rotámeros de la amida; para el rotámero principal: δ 8,79 (s, 1H), 8,59 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,19-7,27 (m, 1H), 7,08-7,17 (m, 1H), 6,98 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,09 (s, 3H); MS (ES) *m/e* 306 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₁₉H₁₈N₃O·0,20 H₂O: C, 73,86; H, 6,33; N, 13,60. Encontrado: C, 73,52; H, 6,32; N, 13,43.

Ejemplo 4

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indazol-3-il-metil)acrilamida.

a) (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indazol-3-il-metil)acrilamida.

Se añadió EDC (230 mg, 1,2 mmoles) a una solución de ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilico (164 mg, 1,0 mmol), 1-metil-3-(metilaminometil)-1*H*-indazol (210 mg, 1,2 mmoles), HOBt·H₂O (162 mg, 1,2 mmoles) y Et₃N (0,28 mL, 2,0 mmoles) en DMF seca (5 mL) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se concentró. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (5% de EtOH/EtOAc) dio el compuesto del

26

título (238 mg, 74%) en forma de una espuma blanca: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 5,04 (s, 2H); 4,83 (bs, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,10 (s, 3H); MS (ES) m/e 322 (M + H) $^+$.

Ejemplo 5

5 Preparación de (E)-3-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida.

a) (E)-3-(3,4-Dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]-oxazin-7-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida.

Se añadió EDC (230 mg, 1,2 mmoles) a una solución de ácido (E)-3-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-il)acrilico (206 mg, 1,0 mmol), 1-metil-2-(metilaminometil)-1H-indol (209 mg, 1,2 mmoles), HOBt $\cdot$ H $_2$ O (162 mg, 1,2 mmoles) y Et $_3$ N (0,21 mL, 1,5 mmoles) en DMF seca (5 mL) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se concentró. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (5% de EtOH/EtOAc) dio el compuesto del título (238 mg, 66%) en forma de un sólido amarillo: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99-8,95 (m, 8H), 6,40 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,11 (bs, 2H), 3,72 (bs, 3H), 3,67 (bs, 2H), 3,08 (s, 3H); para el rotámero minoritario δ 6,15 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,96 (s, 3H); MS (ES) m/e 363 (M + H) $^+$.

Ejemplo 6

20 Preparación de (E)-N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)]-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida.

a) (E)-N-Metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)]-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida.

Se añadió EDC (203 mg, 1,06 mmoles) a una solución de ácido (E)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilico (180 mg, 0,88 mmol), 1-metil-2-(metilaminometil)-1H-indol (185 mg, 1,06 mmoles), HOBt $\cdot$ H $_2$ O (143 mg, 1,06 mmoles) y Et $_3$ N (0,31 mL, 2,2 mmoles) en DMF seca (5 mL) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se concentró. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (10% de EtOH/EtOAc) dio el compuesto del título (222 mg, 70%) en forma de un sólido amarillo: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99-8,82 (m, 8H), 6,40 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,29 (m, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,77 (m, 2H); para el rotámero minoritario δ 6,16 (s, 1H), 5,00 (s, 2H); MS (ES) m/e 361 (M + H) $^+$.

Ejemplo 7

35 Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(tieno[2,3-b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida.

a) (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(tieno[2,3b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida.

Se añadió EDC (230 mg, 1,2 mmoles) a una solución de ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilico (164 mg, 1,0 mmol), 2-(metilaminometil)tieno[2,3-b]tiofeno (220 mg, 1,2 mmoles), HOBt $\cdot$ H $_2$ O (162 mg, 1,2 mmoles) y Et $_3$ N (0,35 mL, 2,5 mmoles) en DMF seca (5 mL) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se concentró. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (5% de EtOH/EtOAc) dio el compuesto del

título (138 mg, 42%) en forma de un sólido de color canela: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (bs, 1H), 7,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 15,2, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,44 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,13 (s, 3H); para el rotámero minoritario δ 5,00 (s, 2H), 2,95 (s, 3H); MS (ES) m/e 330 ($M + H$) $^+$.

5

Ejemplo 8

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(tieno[3,2-*b*]tiofen-2-ilmetil)acrilamida.

a) (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(tieno[3,2-*b*]tiofen-2-ilmetil)acrilamida.

Se añadió EDC (230 mg, 1,2 mmoles) a una solución de ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilico (164 mg, 1,0 mmol), 2-(metilaminometil)tieno[3,2-*b*]tiofeno (220 mg, 1,2 mmoles), HOBt $\cdot$ H $_2$ O (162 mg, 1,2 mmoles) y Et $_3$ N (0,35 mL, 2,5 mmoles) en DMF seca (5 mL) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se diluyó con H $_2$ O y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO $_4$) y se concentraron. El sólido se recogió en MeOH/H $_2$ O 1:1 y se filtró. El filtrado se concentró a aproximadamente 1/3 del volumen. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con H $_2$ O y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (139 mg, 42%) en forma de un sólido de color canela claro: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (bd, 1H), 7,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 6,45 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,13 (s, 3H); para el rotámero minoritario δ 5,00 (s, 2H), 2,95 (s, 3H); MS (ES) m/e 330 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 9

Preparación de (E)-3-(3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida.

25 a) (E)-3-(3H-Imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida.

Se añadió EDC (230 mg, 1,2 mmoles) a una solución de ácido (E)-3-(3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)acrilico (189 mg, 1,0 mmol), 1-metil-2-(metilaminometil)-1H-indol (209 mg, 1,2 mmoles), HOBt $\cdot$ H $_2$ O (162 mg, 1,2 mmoles) y Et $_3$ N (0,28 mL, 2,0 mmoles) en DMF seca (5 mL) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se diluyó con H $_2$ O. El compuesto del título (193 mg, 56%) se recogió en forma de un sólido blanco mediante filtración, se lavó con H $_2$ O y se secó bajo vacío: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,68 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,15 (s, 3H); para el rotámero minoritario δ 8,68 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,01 (s, 3H); MS (ES) m/e 346 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 10

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(6-metil-6H-tieno[2,3-*b*]pirrol-5-ilmetil)acrilamida.

40 a) (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(6-metil-6H-tieno[2,3-*b*]pirrol-5-

34

lmetil)acrilamida.

Se añadió EDC (132 mg, 0,69 mmoles) a una solución de ácido (E)-3-(aminopiridin-3-il)acrílico (95 mg, 0,58 mmoles), 6-metil-5-(metilaminometil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol (142 mg, 0,69 mmoles), HOBT·H₂O (93 mg, 0,69 mmoles) y Et₃N (0,16 mL, 1,16 mmoles) en DMF seca (3 mL) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se recogió en MeOH y se recuperó mediante filtración para dar el compuesto del título (65 mg, 34%) en forma de un sólido amarillo: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,43 (m, 3H), 4,70 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,00 (s, 3H); para el rotámetro minoritario δ 4,87 (s, 2H), 2,90 (s, 3H); MS (ES) m/e 327 (M + H)⁺.

Ejemplo 11

Preparación de (E)-3-(2-aminopiridin-5-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el ácido (E)-3-(2-aminopiridin-5-il)acrílico (0,50 g, 3,0 mmoles) sustituye al ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico, se preparó el compuesto del título (0,86 g, 89%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) m/e 322 (M + H)⁺.

Ejemplo 12

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-N-metilacrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el 2-(metilaminometil)benzo[b]tiofeno (0,47 g, 2,68 mmoles) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)indol, se preparó el compuesto del título (0,71 g, 91%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) m/e 324 (M + H)⁺.

Ejemplo 13

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-2-butenamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-metacrílico (0,40 g, 2,24 mmoles) sustituye al ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico, se preparó el compuesto del título (0,65 g, 87%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) m/e 335 (M + H)⁺.

Ejemplo 14

Preparación de (E)-3-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acril-amida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el ácido (E)-3-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)acrílico (0,40 g, 2,24 mmoles) sustituye al ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico, se preparó el compuesto del título (0,70 g, 94%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) m/e 335 (M + H)⁺.

Ejemplo 15

Preparación de (E)-3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-

5
16

ilmetil)acril-amida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el ácido (E)-3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)acrilico (1,00 g, 5,62 mmoles) sustituye al ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilico, se preparó el compuesto del título (1,78 g, 95%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) *m/e* 335 (M + H)⁺.

Ejemplo 16

Preparación de (E)-3-(6-acetilamino)piridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida.

A una suspensión agitada de (E)-3-(6-amino)piridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-il)metil]acrilamida (0,50 g, 1,56 mmoles) y NaHCO₃ (0,51 g, 6,09 mmoles) en THF (75 mL) se añadió anhídrido acético (0,38 g, 3,74 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas y después se concentró. El residuo que queda se extrajo con EtOAc y se purificó sobre gel de sílice (CHCl₃/CH₃OH 95:5) para dar el compuesto del título (0,54 g, 96%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) *m/e* 363 (M + H)⁺.

Ejemplo 17

Preparación de (E)-3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-N-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-N-metilacrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el ácido (E)-3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)acrilico (0,40 g, 2,24 mmoles) sustituye al ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilico y el 2-(metilaminometil)benzo[b]tiofeno (0,44 g, 2,47 mmoles) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)indol, se preparó el compuesto del título (0,69 g, 91%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) *m/e* 338 (M + H)⁺.

Ejemplo 18

Preparación de (E)-3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-N-metil-N-(naftalen-2-ilmetil)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el ácido (E)-3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)acrilico (0,40 g, 2,24 mmoles) sustituye al ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilico y el 2-(metilaminometil)naftaleno (0,42 g, 2,47 mmoles) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)indol, se preparó el compuesto del título (0,65 g, 87%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) *m/e* 332 (M + H)⁺.

Ejemplo 19

Preparación de (E)-3-(6-acetilamino-5-metilpiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 16, excepto que la (E)-3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida (0,47 g, 1,4 mmoles) sustituye a la (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]acrilamida, se preparó el compuesto del título (0,49 g, 93%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) *m/e* 377 (M + H)⁺.

Ejemplo 20

Preparación de (E)-3-(6-amino-5-(hidroximetil)piridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-

66

ilmetil)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el ácido (E)-3-(6-amino-5-(hidroximetil)piridin-3-il)acrílico (0,40 g, 2,1 mmoles) sustituye al ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico, se preparó el compuesto del título (0,56 g, 77%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) *m/e* 351 (M + H)⁺.

Ejemplo 21

Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida.

a) N-Metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida.

A una solución de 1-metil-2-(metilaminometil)indol (0,78 g, 4,5 mmoles) procedente de la Preparación 1, y trietilamina (1,4 mL, 10,0 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 mL) a 5°C, se añadió cloruro de acrilolilo (0,41 mL, 4,95 mmoles). Después de 45 minutos, la solución de reacción se vertió sobre H₂O y se separaron las capas. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. Este se usó directamente sin más purificación.

b) (E)-N-Metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 2(a), excepto que la N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida (0,90 g, 3,96 mmoles) sustituye al acrilato de bencilo, y que la 6-bromo-3,4-dihidro-1*H*-1,8-naftiridin-2-ona (0,60 g, 2,64 mmoles) sustituye a la 2-amino-5-bromopiridina, se preparó el compuesto del título (0,85 g, 86%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) *m/e* 375 (M + H)⁺.

Ejemplo 22

Preparación de (E)-3-[6-amino-5-[(2-hidroxi-etilamino)carbonil]piridin-3-il]-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-N-metilacrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el ácido (E)-3-[6-amino-5-[(2-hidroxi-etilamino)carbonil]piridin-3-il]acrílico (1,35 g, 5,4 mmoles) sustituye al ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico, se preparó el compuesto del título (1,95 g, 89%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) *m/e* 408 (M + H)⁺.

Ejemplo 23

Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-6-il)acrilamida.

a) N-Metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida.

A una solución de 1-metil-2-(metilaminometil)indol (0,96 g, 5,5 mmoles), procedente de la Preparación 1, y trietilamina (1,54 mL, 11,0 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 mL) a 5°C, se añadió cloruro de acrilolilo (0,48 mL, 6,0 mmoles). Después de 45 minutos, la solución de reacción se vertió sobre H₂O y se separaron las capas. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. Este se usó directamente sin más purificación.

b) (E)-N-Metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-

GA

tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 2(a), excepto que la N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida (1,25 g, 5,5 mmoles) sustituye al acrilato de bencilo, y que la 6-bromo-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (0,80 g, 3,3 mmoles) sustituye a la 2-amino-5-bromopiridina, se preparó el compuesto del título (0,62 g, 49%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) *m/e* 390 (M + H)⁺.

Ejemplo 24

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(4-metil-4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrol-5-ilmetil)-acrilamida.

10 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que la 4-metil-5-(metilaminometil)-4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrol (0,60 g, 3,3 mmoles) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)indol, se preparó el compuesto del título (0,90 g, 92%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) *m/e* 327 (M + H)⁺.

Ejemplo 26

15 Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(3-metil-1*H*-inden-2-ilmetil)acrilamida.

Se añadió EDC (0,383 g, 2,0 mmoles) a una solución de ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilico (0,328 g, 2,0 mmoles), hidrocloreuro de 3-metil-2-(metilaminometil)indeno (0,42 g, 2,0 mmoles), HOBT·H₂O (0,306 g, 2,0 mmoles) y trietilamina (0,57 mL, 4,0 mmoles) en DMF anhidra (18 mL) a temperatura ambiente. La
20 mezcla de reacción se agitó durante la noche y se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ al 5% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (3% de MeOH/CH₂Cl₂) dio el compuesto del título (0,33 g, 52%) en forma de un sólido incoloro: MS (ES) *m/e* 320,2 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₀H₂₁N₃O·0,4 H₂O: C, 73,57; H, 6,72; N, 12,86. Encontrado: C, 73,94; H, 6,92; N, 12,50.

Ejemplo 27

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(1*H*-inden-2-ilmetil)-N-metilacrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26, excepto que el hidrocloreuro de 2-(metilaminometil)indeno sustituye al hidrocloreuro de 3-metil-2-(metilaminometil)indeno,
30 se obtuvo el compuesto del título (0,23 g, 38%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) *m/e* 306,2 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₁₉H₁₉N₃O·0,125 H₂O: C, 74,18; H, 6,30; N, 13,64. Encontrado: C, 74,21; H, 6,25; N, 13,17.

Ejemplo 28

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-N-metilacrilamida.

35 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26, excepto que el hidrocloreuro de 4-metoxi-1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol sustituye al hidrocloreuro de 3-metil-2-(metilaminometil)indeno, se obtuvo el compuesto del título (0,115 g, 68%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) *m/e* 351,2 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₀H₂₂N₄O₂: C, 68,55; H, 6,32; N, 15,98. Encontrado: C, 68,15; H, 6,33; N, 15,73.

Ejemplo 29

Preparación de (E)-3-[6-(acetilamino)piridin-3-il]-N-metil-N-(3-metil-1*H*-inden-2-ilmetil)acril-amida.

5 A una solución de (E)-3-[6-aminopiridin-3-il]-N-metil-N-(3-metil-1*H*-inden-2-ilmetil)acrilamida (0,159 g, 0,5 mmoles) procedente del Ejemplo 26, en THF anhidro (20 mL) se añadió NaHCO₃ (0,126 g, 1,5 mmoles) seguido por anhídrido acético (0,153 g, 0,15 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 40 horas, y después se concentró bajo vacío. El residuo se repartió entre H₂O y EtOAc, y la capa orgánica se secó sobre
10 MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con dietil-éter para dar el compuesto del título (0,135 g, 74,8%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) *m/e* 362,2 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₂H₂₃N₃O₂·0,25 H₂O: C, 72,20; H, 6,47; N, 11,47. Encontrado: C, 72,42; H, 6,45; N, 11,07.

Ejemplo 30

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(1,4-dimetil-1*H*-indol-2-ilmetil)-N-metilacrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26, excepto que el hidrocloreto de 1,4-dimetil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol sustituye al hidrocloreto de 3-metil-2-(metilaminometil)indeno, se obtuvo el compuesto del título (0,088 g, 52,7%) en forma de
20 un sólido blanquecino: MS (ES) *m/e* 335,2 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₀H₂₂N₄O·0,125 H₂O: C, 71,35; H, 6,66; N, 16,64. Encontrado: C, 71,23; H, 6,65; N, 16,67.

Ejemplo 31

Preparación de (E)-N-metil-N-(3-metil-1*H*-inden-2-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida.

25 a) N-Metil-N-(3-metil-1*H*-inden-2-ilmetil)acrilamida.

A una solución de hidrocloreto de 3-metil-2-(metilaminometil)indeno (0,132 g, 0,63 mmoles) procedente de la Preparación 19, y trietilamina (0,19 g, 1,89 mmoles) en CH₂Cl₂ (6 mL) a 0°C, se añadió cloruro de acrilóilo (0,06 mL, 0,7 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 mL). La
mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, y después se vertió en agua. Se
30 separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo vacío para dar el compuesto del título (0,145 g, cuantitativo) en forma de un sólido oleoso: MS (ES) *m/e* 228,2 (M + H)⁺.

b) (E)-N-Metil-N-(3-metil-1*H*-inden-2-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida.

35 Una mezcla de 6-bromo-3,4-dihidro-1*H*-1,8-naftiridin-2-ona (0,096 g, 0,42 mmoles) procedente de la Preparación 15, y N-metil-N-(3-metil-1*H*-inden-2-ilmetil)acrilamida (0,141 g, 0,62 mmoles) en propionitrilo (10 mL) se trató con (*i*-Pr)₂NEt (0,15 mL, 0,08 mmoles), acetato de paladio (0,014 g, 0,062 mmoles) y (*o*-tolil)₃P (0,025 g, 0,08 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a reflujo suave. Al cabo de 18 horas,
40 la mezcla de reacción se enfrió, se filtró por celite® y se concentró. La cromatografía

rápida sobre gel de sílice (2% de MeOH/CH₂Cl₂) dio el compuesto del título (0,06 g, 41%) en forma de un sólido vítreo: MS (ES) *m/e* 374,2 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₃H₂₃N₃O₂·1,25 H₂O: C, 69,76; H, 6,41; N, 10,61. Encontrado: C, 69,86; H, 6,67; N, 10,51.

5

Ejemplo 32

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-N-propilacrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el 1-metil-2-(propilaminometil)-1*H*-indol (0,2 g, 1 mmol) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título (0,14 g, 40%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) *m/e* 349 (M + H)⁺.

10

Ejemplo 33

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-N-metilacril-amida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el 5-fluoro-2-(metilaminometil)-1*H*-indol (0,192 g, 1 mmol) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título (0,1 g, 30%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) *m/e* 339 (M + H)⁺.

15

Ejemplo 34

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(naftalen-1-ilmetil)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el hidrocloruro de N-metil-1-(metilaminometil)naftaleno (0,2 g, 1 mmol) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título (0,09 g, 28%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) *m/e* 318 (M + H)⁺.

20

Ejemplo 35

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(benzofuran-2-ilmetil)-N-metilacrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el 2-(metilaminometil)benzofurano (0,17 g, 1,1 mmoles) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título (0,10 g, 30%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) *m/e* 308 (M + H)⁺.

30

Ejemplo 36

Preparación de (E)-N-metil-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acril-amida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el ácido (E)-3-[6-(metilamino)piridin-3-il]acrílico (0,15 g, 0,84 mmoles) sustituye al ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico, se preparó el compuesto del título (0,1 g, 37%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) *m/e* 335 (M + H)⁺.

35

Ejemplo 37

Preparación de (E)-3-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acril-amida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el ácido (E)-3-[6-

40

20

(dimetilamino)piridin-3-il)acrílico (0,20 g, 1,0 mmol) sustituye al ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico, se preparó el compuesto del título (0,22 g, 63%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) *m/e* 349 (M + H)⁺.

Ejemplo 38

5 Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-ciclopropil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el 2-(ciclopropilamino)-1-metil-1*H*-indol (0,22 g, 1,1 mmoles) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título (0,154 g, 53%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) *m/e* 347 (M + H)⁺.

Ejemplo 39

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(quinolein-3-ilmetil)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que la 3-(metilaminometil)quinoleína (0,172 g, 1 mmol) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título (0,100 g, 31%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) *m/e* 319 (M + H)⁺.

Ejemplo 40

Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-(6-metilpiridin-3-il)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el ácido (E)-3-(6-metilpiridin-3-il)acrílico (0,18 g, 1,1 mmoles) sustituye al ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico, se preparó el compuesto del título (0,11 g, 31%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) *m/e* 320 (M + H)⁺.

Ejemplo 41

Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-(6-(2-oxopropilamino)piridin-3-il)acrilamida.

A una solución de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida (0,12 g, 0,32 mmoles) procedente del Ejemplo 1, en DMF (1 mL) se añadió NaH (14 mg, dispersión al 60% en aceite, 0,35 mmoles) y 1-bromo-2,2-dimetoxi-propano (0,05 mL, 0,37 mmoles). Al cabo de 18 horas a temperatura ambiente, la reacción era completa por análisis de TLC. El disolvente se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (YMC CombiPrep® ODS-A, 10% a 90% de CH₃CN/H₂O + 0,1% de TFA) para dar el compuesto del título (11,6 mg) en forma de un aceite amarillo pálido: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄, mezcla 2:1 de rotámeros, rotámero minoritario en cursiva) □ 9,28 y 9,22 (s, 1H), 8,60 y 8,52 (s, 1H), 8,25 y 8,15 (d, 1H), 7,68 (d, J = 16 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,55 y 6,25 (s, 1H), 5,05 y 4,95 (s, 2H), 3,72 y 3,68 (s, 3H), 3,50 y 3,48 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,15 y 3,10 (s, 3H). MS (ES) *m/e* 376,3 (M + H)⁺. También se recuperó (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida sin reaccionar (68 mg).

Ejemplo 42

40 Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(1*H*-indol-2-ilmetil)-N-metilacrilamida.

Se añadió EDC (0,30 g, 1,58 mmoles) a una solución de ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (0,26 g, 1,58 mmoles), 2-(metilaminometil)-1*H*-indol (0,23 g, 1,43 mmoles), HOBt·H₂O (0,21 g, 1,58 mmoles) y diisopropiletilamina (0,51 mL, 2,86 mmoles) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (10% de MeOH/CHCl₃) dio el compuesto del título (0,30 g, 68%) en forma de un sólido amarillo claro: MS (ES) *m/e* 307 (M + H)⁺.

Ejemplo 43

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(1-etil-1*H*-indol-2-ilmetil)-N-metilacrilamida.

Se añadió EDC (0,84 g, 4,38 mmoles) a una solución de ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (0,72 g, 4,38 mmoles), 1-etil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol (0,75 g, 3,98 mmoles), HOBt·H₂O (0,59 g, 4,38 mmoles) y diisopropiletilamina (1,40 mL, 7,96 mmoles) en DMF (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (5% de MeOH/CHCl₃) dio el compuesto del título (0,40 g, 30%) en forma de un sólido de color canela claro: MS (ES) *m/e* 335 (M + H)⁺.

Ejemplo 44

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)acrilamida.

Se añadió EDC (0,35 g, 1,89 mmoles) a una solución de ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (0,31 g, 1,89 mmoles), 1-metil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol (0,30 g, 1,72 mmoles), HOBt·H₂O (0,24 g, 1,89 mmoles) y diisopropiletilamina (0,60 mL, 3,44 mmoles) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (5% de MeOH/CHCl₃) dio el compuesto del título (0,30 g, 55%) en forma de un sólido de color amarillo claro: MS (ES) *m/e* 321 (M + H)⁺.

Ejemplo 45

Preparación de (E)-3-(6-((E)-but-2-enilamino)piridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida.

Se añadió anhídrido crotonico (0,29 mL, 1,96 mmoles) a una solución de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida (0,16 g, 0,49 mmoles) y bicarbonato sódico (0,20 g, 2,45 mmoles) en THF (30 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno. Al cabo de 48 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron

22

bajo vacío para dar el compuesto del título (0,10 g, 53%) en forma de un sólido de color canela: MS (ES) m/e 389 (M + H)⁺.

Ejemplo 46

Preparación de (E)-3-[6-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida.

5 Se añadió anhídrido ftálico (0,81 g, 5,48 mmoles) a una solución de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida (0,44 g, 1,37 mmoles) y bicarbonato sódico (0,58 g, 6,85 mmoles) en THF (70 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno. Al cabo de 48 horas, la mezcla de
10 reacción se concentró bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo). Se obtuvo el compuesto del título (0,21 g, 33%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) m/e 451 (M + H)⁺.

Ejemplo 47

Preparación de (E)-3-[6-[(carboxibenzoil)amino]piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida.

15 Se añadió anhídrido ftálico (0,81 g, 5,48 mmoles) a una solución de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida (0,44 g, 1,37 mmoles) y bicarbonato sódico (0,58 g, 6,85 mmoles) en THF (70 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno. Al cabo de 48 horas, la mezcla de
20 reacción se concentró bajo vacío y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (10% de MeOH/CHCl₃) dio el compuesto del título (0,10 g, 16%) en forma de un sólido amarillo claro: MS (ES) m/e 469 (M + H)⁺.

Ejemplo 47

25 Preparación de (E)-3-[6-[(carboxibenzoil)amino]piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida.

Se añadió anhídrido ftálico (0,81 g, 5,48 mmoles) a una solución de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida (0,44 g, 1,37 mmoles) y bicarbonato sódico (0,58 g, 6,85 mmoles) en THF (70 mL) a temperatura ambiente y la
30 mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno. Al cabo de 48 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (10% de MeOH/CHCl₃) dio el compuesto del título (0,10 g, 16%) en forma de un sólido amarillo claro: MS (ES) m/e 469 (M + H)⁺.

35 Ejemplo 48

Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-[6-(propionilamino)piridin-3-il]acrilamida.

Se añadió anhídrido propiónico (0,90 mL, 7,04 mmoles) a una solución de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida (0,56 g, 1,76 mmoles)
40 y bicarbonato sódico (0,74 g, 8,8 mmoles) en THF (40 mL) a temperatura ambiente y la

3

mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno. Al cabo de 48 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo) dio el compuesto del título (0,35 g, 53%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) m/e 377 ($M + H$)⁺.

Ejemplo 49

Preparación de (E)-3-[6-(3-etilureido)piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida.

Se añadió isocianato de etilo (0,13 mL, 1,68 mmoles) a una solución de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida (0,27 g, 0,84 mmoles) y trietilamina (0,29 mL, 2,1 mmoles) en DMF (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 días, después se concentró bajo vacío y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo) dio el compuesto del título (80 mg, 24%) en forma de un sólido amarillo claro: MS (ES) m/e 392 ($M + H$)⁺.

Ejemplo 50

Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-[6-(3-metil-ureido)piridin-3-il]acrilamida.

Se añadió isocianato de metilo (0,18 mL, 3,05 mmoles) a una solución de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida (0,20 g, 0,61 mmoles) y trietilamina (0,17 mL, 1,22 mmoles) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 días, después se concentró bajo vacío y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo) dio el compuesto del título (0,10 g, 43%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) m/e 378 ($M + H$)⁺.

Ejemplo 51

Preparación de (E)-3-[6-(acetilamino)piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida.

Se añadió anhídrido acético (0,12 mL, 1,24 mmoles) a una solución de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-N-metilacrilamida (0,10 g, 0,31 mmoles) y bicarbonato sódico (0,13 g, 1,55 mmoles) en THF (20 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno. Al cabo de 48 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (acetato de etilo) dio el compuesto del título (50 mg, 45%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) m/e 363 ($M + H$)⁺.

24

Ejemplo 52

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-metil-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acril-amida.

A una solución agitada de sal de HCl del ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-metacrílico (0,5 g, 2,3 mmoles) en mezcla seca de DMF/CH₂Cl₂ 1:1 (30 mL) a temperatura ambiente, se añadió 1-metil-2-(metilaminometil)indol (0,42 g, 2,4 mmoles), HOBt·H₂O (0,32 g, 2,4 mmoles), Et₃N (0,66 mL, 4,7 mmoles) y EDC (0,46 g, 2,4 mmoles). Después de agitar durante 24 horas, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se recogió en acetato de etilo y la solución se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (4% de metanol/CHCl₃) seguida por la trituración con acetato de etilo/hexano dio el compuesto del título (0,55 g, 75%) en forma de un sólido blanquecino: LCMS (ES) *m/e* 335,2 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,40 (s, 1H); 6,17 (br s, 2H).

Ejemplo 53

Preparación de 2-(6-aminopiridin-3-ilmetil)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52, excepto que la sal de HCl del ácido 2-(6-aminopiridin-3-ilmetil)acrílico (0,50 g, 2,3 mmoles) sustituye a la sal de HCl del ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-metacrílico, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino después de purificación mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (4% de metanol/CHCl₃): LCMS (ES) *m/e* 335,2 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,83 (br s, 2H), 5,23 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 2,82 (s, 3H).

Ejemplo 54

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(naftalen-2-ilmetil)acrilamida.

A una solución agitada de ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (0,30 g, 1,8 mmoles) en DMF/CH₂Cl₂ 1:1 (25 mL), se añadió 2-(metilaminometil)naftaleno (0,34 g, 2 mmoles), HOBt·H₂O (0,27 g, 2 mmoles), Et₃N (0,28 mL, 2 mmoles) y EDC (0,38 g, 2 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y la solución se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. La purificación mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (4% de metanol/CHCl₃), la trituración con acetato de etilo/hexano 1:1, la filtración y el secado bajo vacío dieron el compuesto del título (0,49 g, 81%) en forma de un sólido blanquecino: LCMS (ES) *m/e* 318,0 (M + H)⁺.

Ejemplo 55

Preparación de (E)-3-(6-amino-4-metilpiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acril-amida.

6

A una solución agitada de sal HCl del ácido (E)-3-(6-amino-4-metilpiridin-3-il)acrilico (0,70 g, 3,3 mmoles) en DMF/CH₂Cl₂ 1:1 (30 mL), se añadió Et₃N (0,42 mL, 3 mmoles), 1-metil-2-(metilaminometil)indol (0,50 g, 2,9 mmoles), HOBt·H₂O (0,41 g, 3 mmoles), y DCC (0,70 g, 3 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con Na₂CO₃ 1,0 N y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. La purificación mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (4% de metanol/CHCl₃) dio el compuesto del título (0,74 g, 74%) en forma de un sólido amarillo pálido: LCMS (ES) *m/e* 335,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 56

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(1,3-dimetil-1H-indol-2-ilmetil)-N-metilacrilamida.

A una solución agitada de 1,3-dimetil-2-(metilaminometil)-1H-indol (0,6 g, 3,2 mmoles) en DMF/CH₂Cl₂ 1:1 (25 mL), se añadió ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilico (0,50 g, 3 mmoles), HOBt·H₂O (0,43 g, 3,2 mmoles), y DCC (0,66 g, 3,2 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. La purificación mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (3% de metanol/CHCl₃) dio el compuesto del título (0,83 g, 83%) en forma de un sólido blanquecino: LCMS (ES) *m/e* 335,4 (M + H)⁺.

Ejemplo 57

Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d]-1,3-oxazin-6-il)acrilamida.

a) N-Metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida.

A una solución agitada de 1-metil-2-(metilaminometil)-1H-indol (1,0 g, 5,7 mmoles) procedente de la Preparación 1, y Et₃N (0,9 mL, 6,4 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 mL) a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de acrililo (0,51 mL, 6 mmoles) a lo largo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, y después se vertió en hielo fundente. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (1,19 g, 91%) en forma de un aceite amarillo. Este se usó sin más purificación: TLC (gel de sílice, 50% de EtOAc/hexanos) R_f = 0,31.

b) (E)-N-Metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d]-1,3-oxazin-6-il)acrilamida.

A una solución agitada de N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida (1,19 g, 5,2 mmoles) en propionitrilo (50 mL) se añadió 6-bromo-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-b]-1,3-oxazina (1,1 g, 4,9 mmoles), DIEA (1,75 mL, 10 mmoles), acetato de paladio (II) (112 mg, 0,5 mmoles) y tri-*o*-tolilfosfina (304 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón y se calentó a reflujo durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El residuo se recogió en CHCl₃ y la solución se filtró a través de un lecho de gel de sílice (3% de metanol/CHCl₃). El filtrado se concentró y el

26

residuo se trituró con acetato de etilo, se recogió por filtración bajo succión, y se secó bajo vacío, dando el compuesto del título (1,02 g, 55%) en forma de un sólido blanquecino: LCMS (ES) m/e 377,4 (M + H)⁺.

Ejemplo 58

5 Preparación de (E)-N-(1,3-dimetil-1*H*-indol-2-ilmetil)-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida.

a) N-(1,3-Dietil-1*H*-indol-2-ilmetil)-N-metilacrilamida.

A una solución agitada de 1,3-dimetil-2-(metilaminometil)indol (1,5 g, 8 mmoles) procedente de la Preparación 40, y Et₃N (1,12 mL, 8 mmoles) en CH₂Cl₂ (75 mL) a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de acrililo (0,65 mL, 8 mmoles) a lo largo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, y después se vertió en hielo fundente. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (1,7 g, 90%) en forma de un aceite amarillo. Este se usó sin más purificación: TLC (gel de sílice, 50% de EtOAc/ hexanos) R_f = 0,41.

15 b) (E)-N-(1,3-Dimetil-1*H*-indol-2-ilmetil)-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida.

A una solución agitada de 1,3-dimetil-1*H*-indol-2-ilmetil)-N-metilacrilamida (1,7 g, 7 mmoles) en propionitrilo (50 mL) se añadió 6-bromo-3,4-dihidro-1*H*-1,8-naftiridin-2-ona (1,16 g, 5,1 mmoles), DIEA (1,8 mL, 10,3 mmoles), acetato de paladio (II) (112 mg, 0,5 mmoles) y tri-*o*-tolilfosfina (304 mg, 1,0 mmoles). La mezcla de reacción se purgó con argón y se calentó a reflujo durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. La purificación mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (5% de metanol/CHCl₃), la trituración con acetato de etilo, la filtración y el secado bajo vacío, dieron el compuesto del título (1,17 g, 59%) en forma de un sólido blanquecino: LCMS (ES) m/e 389,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 59

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)acrilamida.

A una solución agitada de 3-metil-2-(metilaminometil)benzo[*b*]tiofeno (0,30 g, 1,6 mmoles) en DMF/CH₂Cl₂ 1:1 se añadió ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (0,33 g, 2 mmoles), HOBT·H₂O (0,27 g, 2 mmoles), y DCC (0,41 g, 2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y después se concentró bajo vacío. El residuo se recogió en CHCl₃, se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (4% de metanol/CHCl₃) dio el compuesto del título (0,39 g, 72%) en forma de un sólido amarillo pálido: LCMS (ES) m/e 338,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 60

Preparación de (E)-3-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-N-metilacrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el ácido (E)-3-(6-aminopirimidin-5-il)acrílico (1,49 g, 7,1 mmoles) sustituye al ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-

97.

il)acrílico, y que el 2-(metilaminometil)tieno[2,3-*b*]tiofeno (1,38 g, 7,8 mmoles) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)indol, se preparó el compuesto del título (2,04 g, 89%) en forma de un sólido amarillo: MS (ES) *m/e* 325 (M + H)⁺.

5 Ejemplo 61

Preparación de (E)-3-[2-aminopirimidin-5-il]-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31, excepto que el 1-metil-3-(metilaminometil)indol (1,96 g, 8,6 mmoles) sustituye al hidrocloreto de 3-metil-2-(metilaminometil)indeno, y la 2-amino-5-bromopirimidina (1,0 g, 5,75 mmoles) sustituye a la 6-bromo-3,4-dihidro-1*H*-1,8-naftiridin-2-ona, se preparó el compuesto del título (1,44 g, 78%) en forma de un sólido amarillo: MS (ES) *m/e* 322 (M + H)⁺.

Ejemplo 62

15 Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31, excepto que el 1-metil-3-(metilaminometil)indol (0,75 g, 3,3 mmoles) sustituye al hidrocloreto de 3-metil-2-(metilaminometil)indeno, se preparó el compuesto del título (0,59 g, 72%) en forma de un sólido amarillo claro: MS (ES) *m/e* 375 (M + H)⁺.

20 Ejemplo 63

Preparación de (E)-3-[2-aminopirimidin-5-il]-N-metil-N-(3-metil-1*H*-inden-2-ilmetil)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31, excepto que la 2-amino-5-bromopiridina (0,32 g, 1,84 mmoles) sustituye a la 6-bromo-3,4-dihidro-1*H*-1,8-naftiridin-2-ona, se preparó el compuesto del título (0,47 g, 80%) en forma de un sólido amarillo claro: MS (ES) *m/e* 321 (M + H)⁺.

Ejemplo 64

Preparación de (E)-3-[2-(acetilamino)pirimidin-5-il]-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida.

30 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31, excepto que el 1-metil-2-(metilaminometil)indol (1,45 g, 8,33 mmoles) sustituye al hidrocloreto de 3-metil-2-(metilaminometil)indeno, y que la 2-acetilamino-5-bromopiridina (1,20 g, 5,55 mmoles) sustituye a la 6-bromo-3,4-dihidro-1*H*-1,8-naftiridin-2-ona, se preparó el compuesto del título (2,38 g, 43%) en forma de un sólido amarillo: MS (ES) *m/e* 364 (M + H)⁺.

35 Ejemplo 65

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(2-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el 2-metil-3-(metilaminometil)indol (0,45 g, 2,58 mmoles) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)indol, se preparó el compuesto del título (0,68 g, 90%) en forma de un sólido amarillo: MS (ES) *m/e* 321 (M + H)⁺.

40

28.

Ejemplo 66

Preparación de (E)-3-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(1,2-dimetil-1H-indol-3-ilmetil)-N-metilacrilamida.

5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31, excepto que el 1,2-dimetil-3-(metilaminometil)indol (1,62 g, 8,62 mmoles) sustituye al hidrocloreto de 3-metil-2-(metilaminometil)indeno, y que la 2-amino-5-bromopirimidina (1,00 g, 5,75 mmoles) sustituye a la 6-bromo-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona, se preparó el compuesto del título (1,33 g, 69%) en forma de un sólido amarillo: MS (ES) *m/e* 336 (M + H)⁺.

Ejemplo 67

Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-il)acrilamida.

15 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31, excepto que el 1-metil-2-(metilaminometil)indol (1,17 g, 6,75 mmoles) sustituye al hidrocloreto de 3-metil-2-(metilaminometil)indeno, y que la 5-bromo-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona (1,03 g, 4,50 mmoles) sustituye a la 6-bromo-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona, se preparó el compuesto del título (0,90 g, 53%) en forma de un sólido amarillo claro: MS (ES) *m/e* 377 (M + H)⁺.

Ejemplo 68

20 Preparación de (E)-N-metil-N-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31, excepto que el 2-metil-3-(metilaminometil)indol (1,40 g, 8,00 mmoles) sustituye al hidrocloreto de 3-metil-2-(metilaminometil)indeno, se preparó el compuesto del título (1,30 g, 65%) en forma de un sólido amarillo claro: MS (ES) *m/e* 376 (M + H)⁺.

Ejemplo 69

Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-il)acrilamida.

30 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31, excepto que el 1-metil-3-(metilaminometil)indol (0,38 g, 2,20 mmoles) sustituye al hidrocloreto de 3-metil-2-(metilaminometil)indeno, y que la 5-bromo-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona (0,32 g, 1,40 mmoles) sustituye a la 6-bromo-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona, se preparó el compuesto del título (0,26 g, 50%) en forma de un sólido amarillo claro: MS (ES) *m/e* 377 (M + H)⁺.

Ejemplo 70

Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)propionamida.

40 A una solución de (E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida (0,15 g, 0,40 mmoles) en dioxano a temperatura ambiente, se añadió Pd(OH)₂. El matraz se cerró herméticamente con un septo a través

del cual se introdujo un balón conteniendo hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se filtró a través de un lecho de celite®, lavando con metano. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (0,14 g, 94%) en forma de un sólido amarillo claro: MS (ES) *m/e* 378 (M + H)⁺.

5 Ejemplo 71

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(6-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-N-metilacrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el 1-metil-2-(metilaminometil)-6-metoxi-1*H*-indol sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título (50%) en forma de un sólido amarillo claro: MS (ES) *m/e* 351,4 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₀H₂₂N₄O₂□1,5 H₂O: C, 63,64; H, 6,66; N, 14,84. Encontrado: C, 63,51; H, 6,21; N, 14,71.

Ejemplo 72

Preparación de (E)-3-(7-aminopiridin-3-il)-N-(1,7-dimetil-1*H*-indol-3-ilmetil)-N-metilacrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el 1,7-dimetil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título (50%) en forma de un sólido amarillo claro: MS (ES) *m/e* 335,2 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₀H₂₂N₄O₂□0,5 H₂O: C, 69,99; H, 6,76; N, 16,31. Encontrado: C, 70,02; H, 6,59; N, 16,43.

Ejemplo 73

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(1,5-dimetil-1*H*-indol-3-ilmetil)-N-metilacrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el 1,5-dimetil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título (33%) en forma de un sólido amarillo claro: MS (ES) *m/e* 335,2 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₀H₂₂N₄O₂□H₂O: C, 68,16; H, 6,86; N, 15,89. Encontrado: C, 68,37; H, 6,70; N, 15,62.

Ejemplo 74

30 Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(1,6-dimetil-1*H*-indol-3-ilmetil)-N-metilacrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el 1,6-dimetil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título (33%) en forma de un sólido de color canela claro: MS (ES) *m/e* 335,2 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₀H₂₂N₄O₂□0,375 H₂O: C, 70,41; H, 6,64; N, 16,42. Encontrado: C, 70,40; H, 6,61; N, 16,19.

Ejemplo 75

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(1-bencil-1*H*-indol-3-ilmetil)-N-metilacrilamida.

40 Se añadió EDC (0,42 g, 2,20 mmoles) a una solución de ácido 3-(6-aminopiridin-

50

3-il)acrílico (0,36 g, 2,20 mmoles), 1-bencil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol (0,50 g, 2,00 mmoles), HOBt·H₂O (0,30 g, 2,20 mmoles) y diisopropiletilamina (0,70 mL, 4,00 mmoles) en DMF (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, después se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (10% de MeOH/CHCl₃) dio el compuesto del título (0,48 g, 60%) en forma de un sólido amarillo claro: MS (ES) *m/e* 397 (M + H)⁺.

Ejemplo 76

10 Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-[6-(fenilamino)-piridin-3-il]acrilamida.

a) N-Metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida.

15 A una solución agitada de 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol (1,5 g, 8,6 mmoles) y Et₃N (1,35 mL, 9,6 mmoles) en CH₂Cl₂ (75 mL) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (0,77 mL, 9,5 mmoles) a lo largo de 5 minutos. Al cabo de 2 horas la mezcla de reacción se lavó con H₂O fría, y con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo vacío. El residuo se usó sin más purificación.

b) (E)-N-Metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-[6-(fenilamino)-piridin-3-il]acrilamida.

20 Se recogió la N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida (procedente del Ejemplo 76 (a)) en propionitrilo (50 mL). A esta solución se añadió con agitación 2-fenilamino-5-bromopiridina (1,3 g, 5,2 mmoles), DIEA (1,8 mL, 10 mmoles), Pd(OAc)₂ (112 mg, 0,5 mmoles) y P(*o*-tol)₃. La mezcla de reacción se purgó con argón y luego se agitó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad bajo vacío. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (5% de metanol/CHCl₃) seguida por una segunda cromatografía rápida sobre gel de sílice (50-70% de EtOAc/CHCl₃) dejó un residuo que se trituró con EtOAc/éter de petróleo. La filtración y el secado bajo vacío dieron el compuesto del título (1,42 g, 69%) en forma de un polvo blanquecino: MS (ES) *m/e* 396,20 (M + H)⁺.

Ejemplo 77

30 Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-ilmetil)-N-metilacrilamida.

35 A una solución agitada de 1,2-dimetil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol (0,8 g, 4,2 mmoles) en DMF/CH₂Cl₂ 1:1 (30 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (0,7 g, 4,3 mmoles), Et₃N (0,61 mL, 4,3 mmoles), HOBt·H₂O (0,58 g, 4,3 mmoles) y EDC (0,83 g, 4,3 mmoles). Al cabo de 16 horas la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se recogió en EtOAc (100 mL). La solución se lavó con solución 1,0 N de Na₂CO₃ (100 mL) y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (4% de MeOH/CHCl₃) seguida por trituración con Et₂O/éter de petróleo 1:1 y secado bajo vacío, dieron el compuesto del título (1,36 g, 97%) en forma de un sólido

40

81

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

Ejemplo 78

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-metilacrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 77, excepto que el 3-(metilaminometil)benzo[b]tiofeno (0,75 g, 4,2 mmoles) sustituye al 1,2-dimetil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título (1,05 g, 83%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) m/e 324,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 79

Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-[6-(piridin-2-ilamino)piridin-3-il]acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 76(a) y 76(b), excepto que la 5-bromo-2,2'-dipiridilamina (1,3 g, 5,2 mmoles) sustituye a la 2-fenilamino-5-bromopiridina, se preparó el compuesto del título (1,54 g, 75%) en forma de un sólido blanquecino: MS (ES) m/e 398,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 80

Preparación de (E)-N-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-ilmetil)-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida.

a) N-Metil-N-(1,2-dimetil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 76(a), excepto que el 1,2-dimetil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol (1,5 g, 8 mmoles) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título y se usó sin más purificación.

b) (E)-N-(1,2-Dimetil-1*H*-indol-3-ilmetil)-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 76(b), excepto que la 6-bromo-3,4-dihidro-1*H*-1,8-naftiridin-2-ona (1,3 g, 5,7 mmoles) sustituye a la 2-fenilamino-5-bromopiridina, se preparó el compuesto del título (0,57 g, 26%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) m/e 389,19 (M + H)⁺.

Ejemplo 81

Preparación de (E)-N-metil-N-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida.

a) N-Metil-N-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 76(a), excepto que el 2-(metilaminometil)-3-metilbenzo[b]tiofeno (1,53 g, 8 mmoles) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título y se usó sin más purificación.

b) (E)-N-Metil-N-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 76(b), excepto que la 6-bromo-3,4-dihidro-1*H*-1,8-naftiridin-2-ona (1,3 g, 5,7 mmoles) sustituye a la 2-fenilamino-5-bromopiridina, se preparó el compuesto del título (0,85 g, 33%) en forma de un sólido

82

blanco: MS (ES) m/e 392,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 82

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-2-metilbenzo[b]tiofen-3-ilmetil)acrilamida.

- 5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 77, excepto que el 2-metil-3-(metilaminometil)benzo[b]tiofeno (1,2 g, 6,1 mmoles) sustituye al 1,2-dimetil-3-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título (1,22 g, 59%) en forma de un sólido amarillo pálido: MS (ES) m/e 338,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 83

- 10 Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(3,4-dimetiltieno[2,3-*b*]tiofen-2-ilmetil)-N-metil-acrilamida.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el 3,4-dimetil-2-(metilaminometil)tieno[2,3-*b*]tiofeno (0,026 g, 0,126 mmoles) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título (0,013 g, 72%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) m/e 358 (M + H)⁺.

Ejemplo 84

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metilnaftalen-2-ilmetil)acrilamida.

- 20 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el 1-metil-2-(metilaminometil)naftaleno (0,100 g, 0,54 mmoles) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título (0,088 g, 49%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) m/e 332 (M + H)⁺.

Ejemplo 85

Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilme-til)acrilamida.

- 25 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que la 1-metil-3-(metilaminometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,2 g, 1,14 mmoles) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título (0,19 g, 52%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) m/e 322 (M + H)⁺.

Ejemplo 86

- 30 Preparación de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2,3-dihidro-1*H*-3*a*-azaciclopenta[*a*]inden-8-il)-N-metilacrilamida.

- 35 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el 2,3-dihidro-8-(metilaminometil)-1*H*-3*a*-azaciclopenta[*a*]indeno (0,100 g, 0,5 mmoles) sustituye al 1-metil-2-(metilaminometil)-1*H*-indol, se preparó el compuesto del título (0,063 g, 36%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) m/e 347 (M + H)⁺.

Ejemplo 87

Composición para unidad de dosificación parenteral.

- 40 Se obtiene un preparado que contiene 20 mg del compuesto del Ejemplo 1 en forma de polvo seco estéril, de la forma siguiente: 20 mg del compuesto se disuelven en 15 mL de agua destilada. La solución se filtra bajo condiciones estériles en una ampolla

para dosis múltiple de 25 mL y se liofiliza. El polvo se reconstituye mediante la adición de 20 mL de dextrosa al 5% en agua (D5W) para inyección intravenosa o intramuscular. De esta forma la dosificación se determina por el volumen de la inyección. Puede hacerse la subsiguiente dilución por adición de un volumen medido de esta unidad de dosificación a otro volumen de D5W para inyección, o puede añadirse una dosis medida a otro mecanismo para dispensar el fármaco, como un frasco o bolsa para infusión de goteo IV u otro sistema de inyección-infusión.

Ejemplo 88

Composición para unidad de dosificación oral.

- 10 Se prepara una cápsula para administración oral mezclando y moliendo 50 mg del compuesto del Ejemplo 1 con 75 mg de lactosa y 5 mg de estearato de magnesio. El polvo resultante se tamiza y se introduce en una cápsula de gelatina dura.

Ejemplo 89

Composición para unidad de dosificación oral.

- 15 Se prepara un comprimido para administración oral mezclando y granulando 20 mg de sacarosa, 150 mg de sulfato cálcico dihidrato y 50 mg del compuesto del Ejemplo 1 con una solución al 10% de gelatina. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con 10 mg de almidón, 5 mg de talco y 3 mg de ácido esteárico, y se comprimen formando un comprimido.

- 20 La anterior descripción describe completamente cómo se hace y se usa la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a las realizaciones en particular descritas anteriormente, sino que incluye todas las modificaciones de las mismas dentro del alcance de las reivindicaciones que siguen. Las diversas referencias a revistas, patentes y otras publicaciones que se citan en el presente texto comprenden el estado de la técnica y se incorporan al presente texto como referencia como expuestas en su totalidad.
- 25

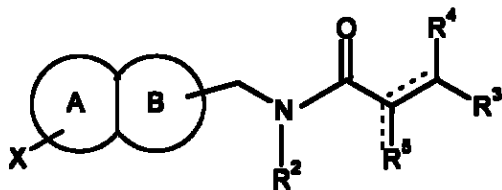


CS

REIVINDICACIONES

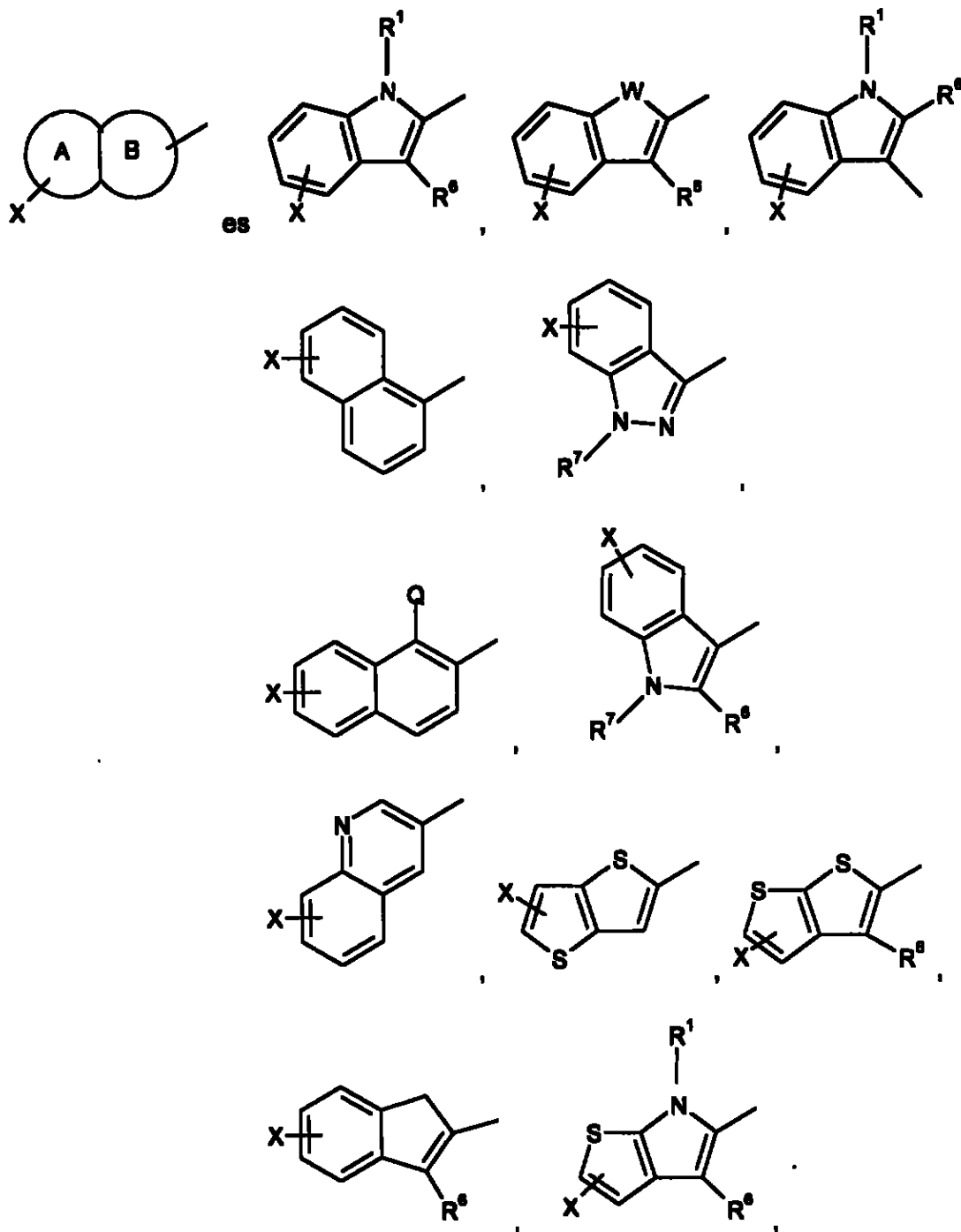
1. Un compuesto según la formula (I):

5

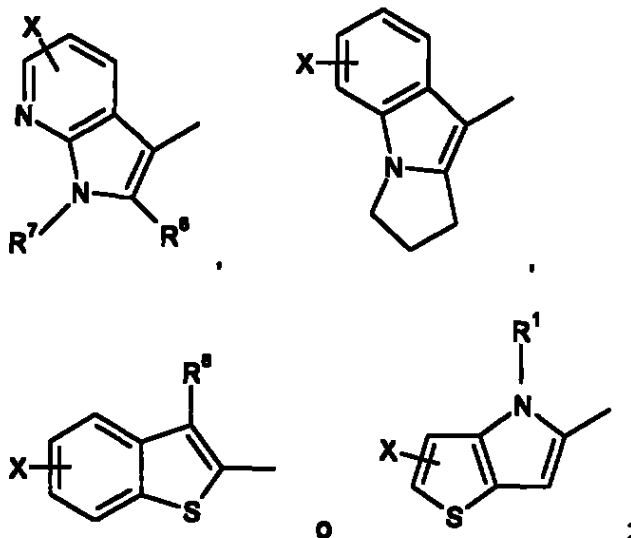


(I)

en donde:



58

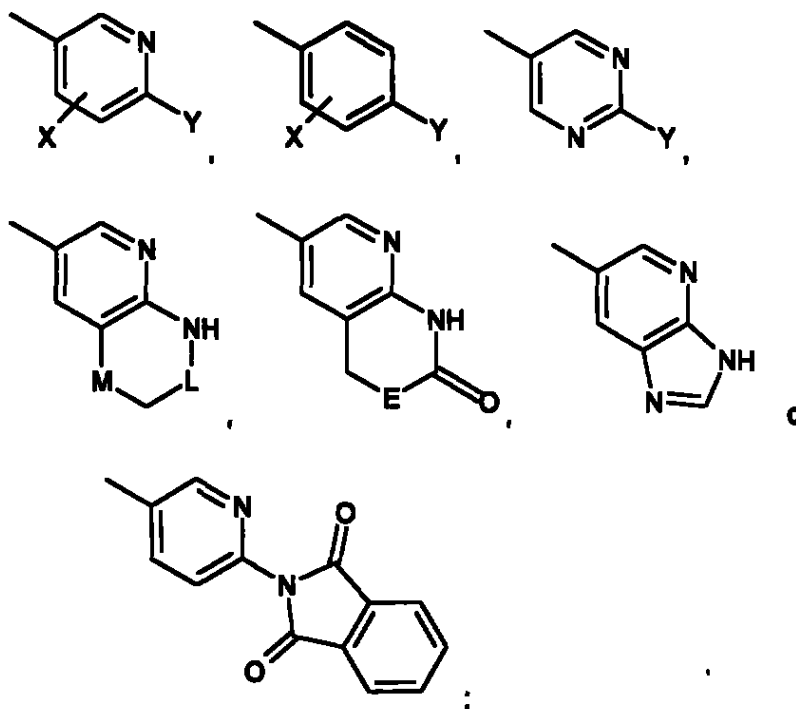


5

R¹ es H o alquilo C₁₋₄;

R² es H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R³ es



10

R⁴ es H o alquilo C₁₋₄;



15

indica que uno de los dos enlaces designados es un enlace doble y el otro es un enlace simple;

R⁵ es CH₂ cuando el enlace al cual está unido es enlace doble; o R⁵ es H o alquilo C₁₋₄ cuando el enlace al cual está unido es un enlace simple;

R⁶ es H o alquilo C₁₋₄;

R⁷ es H, alquilo C₁₋₆ o -alquilo C₀₋₆-Ar;

20

Y es H, alquilo C₁₋₄, N(R')₂, NHC(O)R', NHCH₂C(O)R' o NHC(O)CH=CHR';

86

cada X es independientemente H, alquilo C₁₋₄, CH₂OH, OR', SR', CN, N(R')₂, CH₂N(R')₂, NO₂, CF₃, CO₂R', CON(R')₂, COR', NR'C(O)R', F, Cl, Br, I o -S(O)_rCF₃;

W es S o O;

Q es H o alquilo C₁₋₄;

5 M es CH₂ u O;

L es CH₂ o C(O);

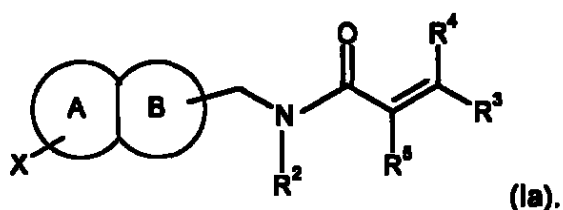
E es O o NR';

cada R' es independientemente H, alquilo C₁₋₈ o -alquilo C₀₋₈-Ar; y

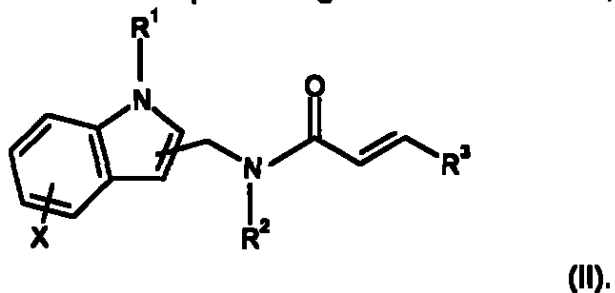
r es 0, 1 ó 2;

10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

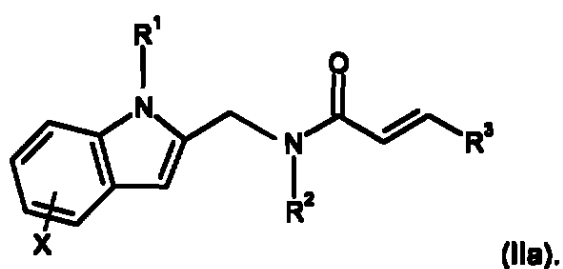
2. Un compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (Ia):



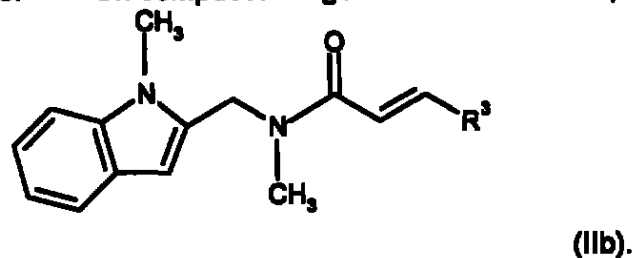
3. Un compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (Ia):



4. Un compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (IIa):

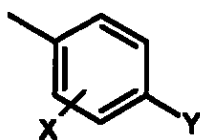


5. Un compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (IIb):

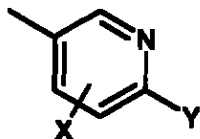


37

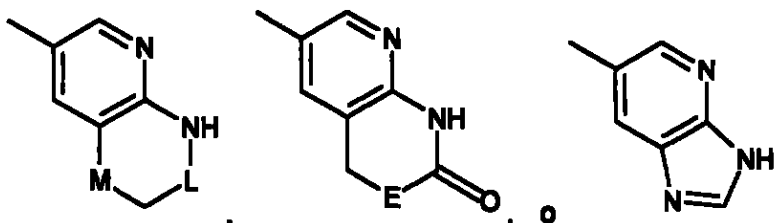
6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es:



5 7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es:



8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es:



9. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:

- (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida;
- (E)-3-(4-Aminofenil)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida;
- (E)-N-Metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-(piridin-3-il)acrilamida;
- (E)-3-(2-Aminopirimidin-5-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida;
- (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-N-metilacrilamida;
- (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-2-butenamida;
- (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indazol-3-ilmetil)acrilamida;
- (E)-3-(6-Amino-2-metilpiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-acrilamida;
- (E)-3-(6-Amino-5-metilpiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-acrilamida;
- (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-N-propilacrilamida;
- (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-N-metil-acrilamida;
- (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(naftalen-1-ilmetil)acrilamida;
- (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-2,N-dimetil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida;
- (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(naftalen-2-ilmetil)acrilamida;
- 2-(6-Aminopiridin-3-ilmetil)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida;
- (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(benzofuran-2-ilmetil)-N-metilacrilamida;
- (E)-3-(3,4-Dihidro-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-7-il)-N-metil-(1-metil-1H-indol-2-

ilmetil)acrilamida;

(E)-N-Metil-3-[6-(metilamino)piridin-3-il]-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-acrilamida;

(E)-3-[6-(Dimetilamino)piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-

acrilamida;

5 (E)-N-Metil-N-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida;

(E)-3-[6-(Acetilamino)piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-

acrilamida;

(E)-3-(6-Amino-5-metilpiridin-3-il)-N-(benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-N-metilacrilamida;

10 (E)-3-(6-Amino-5-metilpiridin-3-il)-N-metil-N-(naftalen-2-ilmetil)acrilamida;

(E)-3-(6-Amino-4-metilpiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-

acrilamida;

(E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-ciclopropil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-acrilamida;

(E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)acrilamida;

15 (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(quinolin-3-ilmetil)acrilamida;

(E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(tieno[2,3-*b*]tiofen-2-ilmetil)acrilamida;

(E)-N-Metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-(6-metilpiridin-3-il)acrilamida;

(E)-3-[6-(Acetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-

acrilamida;

20 (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(1*H*-indol-2-ilmetil)-N-metilacrilamida;

(E)-N-Metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-[6-(2-oxopropilamino)piridin-3-

il]acrilamida;

(E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(tieno[3,2-*b*]tiofen-2-ilmetil)acrilamida;

(E)-3-[6-Amino-5-(hidroxilmetil)piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-

25 ilmetil)acrilamida;

(E)-3-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-

acrilamida;

(E)-3-[6-Aminopiridin-3-il]-N-(1-etil-1*H*-indol-2-ilmetil)-N-metilacrilamida;

(E)-3-[6-Aminopiridin-3-il]-N-(1,3-dimetil-1*H*-indol-2-ilmetil)-N-metilacrilamida;

30 (E)-3-[6-((E)-But-2-enoilamino)piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-

ilmetil)acrilamida;

(E)-N-Metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-

naftiridin-3-il)acrilamida;

(E)-3-[6-Amino-5-[(2-hidroxetilamino)carbonil]piridin-3-il]-N-(1-metil-1*H*-indol-2-

35 ilmetil)-N-metilacrilamida;

(E)-3-[6-Aminopiridin-3-il]-N-metil-N-(3-metil-1*H*-inden-2-ilmetil)acrilamida;

(E)-3-[6-Aminopiridin-3-il]-N-(1*H*-inden-2-ilmetil)-N-metilacrilamida;

(E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(6-metil-6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol-5-ilmetil)-

acrilamida;

40 (E)-N-Metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*d*]-

89

1,3-oxazin-6-il)acrilamida;

(E)-3-[6-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida;

5 (E)-3-[6-[(2-Carboxibenzol)amino]piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida;

(E)-3-[6-(3-Etilureido)piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-acrilamida;

(E)-N-(1,3-Dimetil-1H-indol-2-ilmetil)-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida;

(E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida;

10 (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-N-metil-acrilamida;

(E)-3-[6-(Acetilamino)piridin-3-il]-N-metil-N-(3-metil-1H-inden-2-ilmetil)-acrilamida;

15 (E)-3-[6-(Acetilamino)piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-acrilamida;

(E)-N-Metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrilamida;

(E)-N-Metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-[6-(propionilamino)piridin-3-il]acrilamida;

20 (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(1,4-dimetil-1H-indol-2-ilmetil)-N-metilacrilamida;

(E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-[6-(3-metilureido)piridin-3-il]acrilamida;

(E)-N-Metil-N-(3-metil-1H-inden-2-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida;

25 (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(4-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-ilmetil)acrilamida;

(E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(3,4-dimetiltieno[2,3-b]tiofen-2-ilmetil)-N-metilacrilamida;

(E)-N-Metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-[6-(fenilamino)piridin-3-il]acrilamida;

30 (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-N-metilacrilamida;

(E)-3-(2-Aminopirimidin-5-il)-N-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-N-metilacrilamida;

(E)-3-(2-Aminopirimidin-5-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)acrilamida;

(E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metilnaftalen-2-ilmetil)acrilamida;

35 (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(1,2-dimetil-1H-indol-3-ilmetil)-N-metilacrilamida;

(E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-N-metilacrilamida;

(E)-N-Metil-N-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida;

(E)-3-[2-Aminopirimidin-5-il]-N-metil-N-(3-metil-1H-inden-2-ilmetil)acrilamida;

40 (E)-N-Metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-[6-(piridin-2-ilamino)piridin-3-

90

II)acrilamida;

(E)-3-[2-(Acetilamino)pirimidin-5-il]-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-

acrilamida;

(E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(2-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)acrilamida;

5 (E)-3-(2-Aminopirimidin-5-il)-N-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-ilmetil)-N-metilacrilamida;

(E)-N-(1,2-Dimetil-1*H*-indol-3-ilmetil)-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida;

(E)-N-Metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-7-il)acrilamida;

10 (E)-N-Metil-N-(3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida;

(E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-acrilamida;

(E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(1,7-dimetil-1*H*-indol-3-ilmetil)-N-metilacrilamida;

15 (E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(1,5-dimetil-1*H*-indol-3-ilmetil)-N-metilacrilamida;

(E)-N-Metil-N-(2-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida;

(E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(1,6-dimetil-1*H*-indol-3-ilmetil)-N-metilacrilamida;

(E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(2,3-dihidro-1*H*-3a-azaciclopenta[*a*]inden-8-il)-N-

20 metilacrilamida;

(E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-metil-(2-metilbenzo[*b*]tiofen-3-ilmetil)acrilamida;

(E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-N-(1-benzil-1*H*-indol-3-ilmetil)-N-metilacrilamida;

(E)-N-Metil-N-(1-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-7-il)acrilamida;o

25 (E)-N-Metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)propionamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un método para inhibir Fab I, que comprende administrar un compuesto según la reivindicación 1 a un individuo que lo necesita.

12. Un método para inhibir Fab I que comprende administrar a un individuo que lo necesita:

(E)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida; o

(E)-N-metil-N-(2-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-

40 il)acrilamida;

91

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. ^{cod} Un método para tratar infecciones bacterianas, que comprende administrar a un individuo que lo necesita, un compuesto según la reivindicación 1.

5

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso como un medicamento.

10

15. El uso de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas.

16. El uso de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que está indicada la inhibición de Fab I.

15

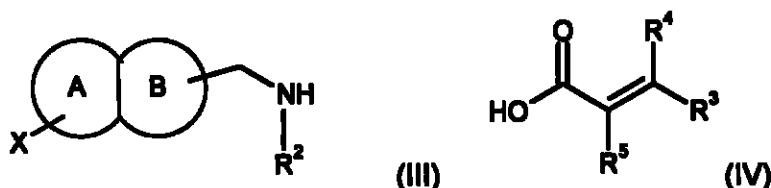
17. El uso de (E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida o (E)-N-metil-N-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que está indicada la inhibición de Fab K.

20

18. Un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I) según se ha definido en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende:

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):

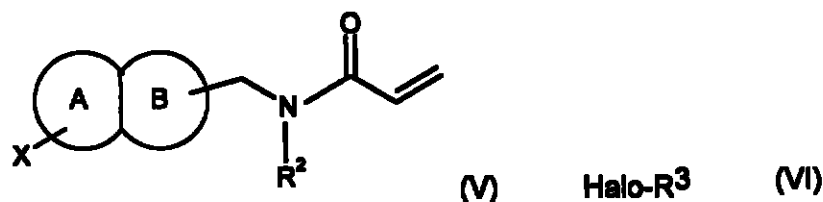
25



en donde R², R³, R⁴, R⁵ y X son como se han definido en la fórmula (I), con cualesquier grupos funcionales reactivos protegidos, en presencia de EDC y HOBT.

30

(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI):



en donde R², R³ y X son como se han definido en la fórmula (I) y Halo es Br, Cl, F o I, con cualesquiera grupos funcionales reactivos protegidos, en presencia de una sal

35

de paladio (II), un ligando de fosfina y una base;

y después de ello separar cualesquier grupos protectores, y opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

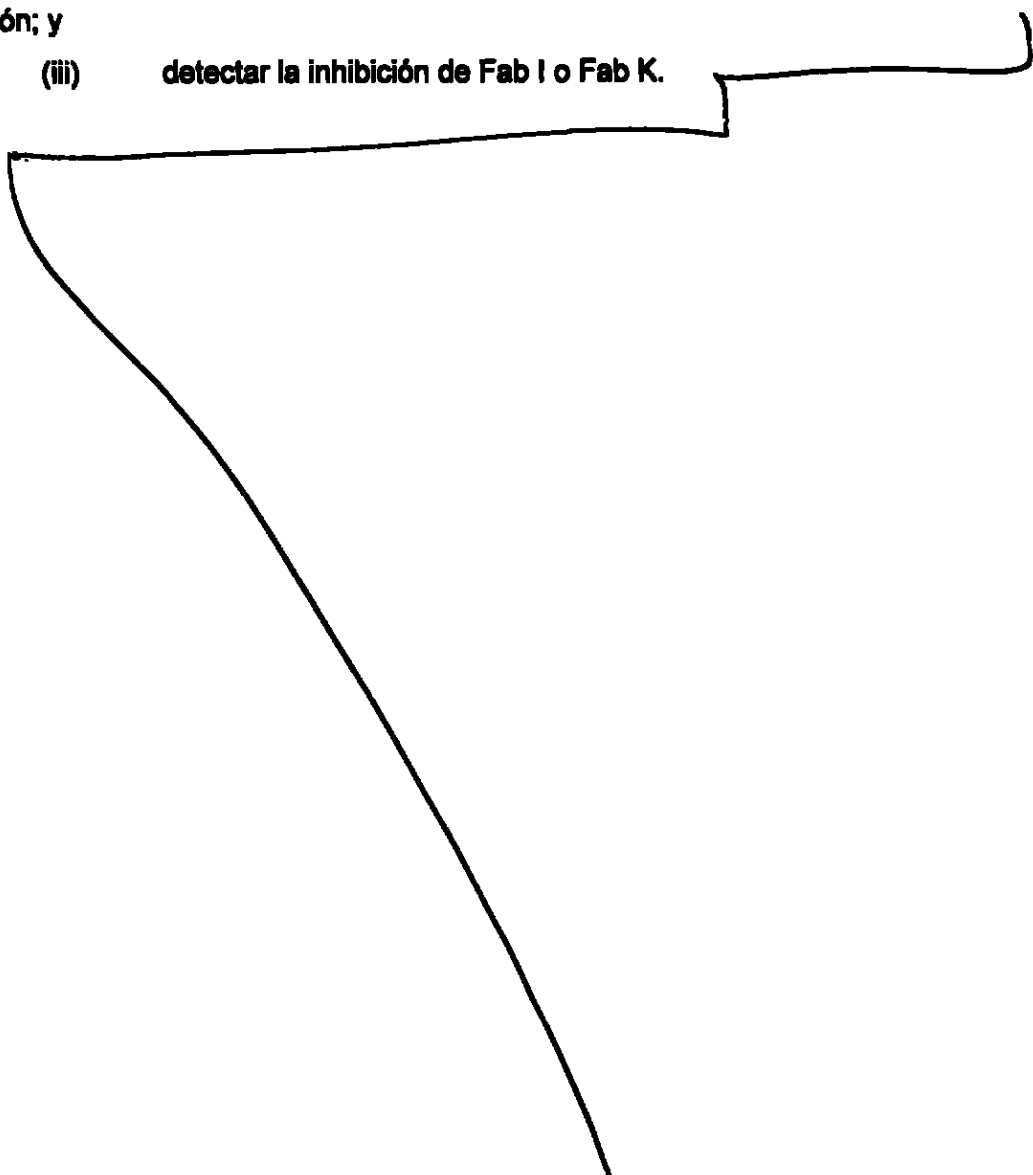
5 19. Un procedimiento para preparar crotonoil-ACP, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar crotonoil-CoA y proteína portadora de apo-acilo de *E.coli*, en presencia de ACP-sintasa de *S. pneumoniae*.

10 20. 2^{da} Un método para detectar la presencia de un inhibidor de Fab I o FabK, que comprende:

(i) proporcionar una mezcla de reacción que comprende Fab I o Fab K, crotonoil-ACP y NADPH o NADH;

(ii) poner en contacto un compuesto candidato con dicha mezcla de reacción; y

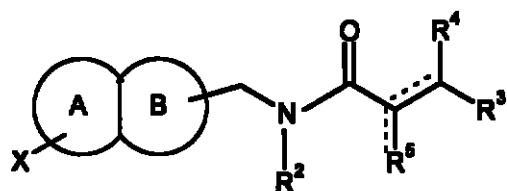
15 (iii) detectar la inhibición de Fab I o Fab K.



RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Inhibidores de Fab I

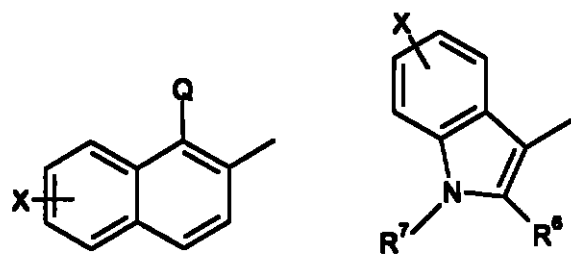
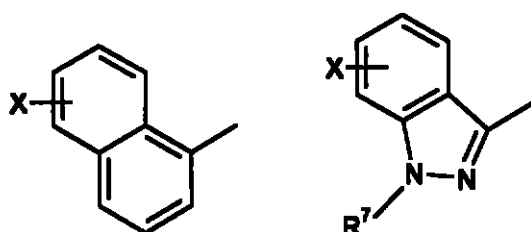
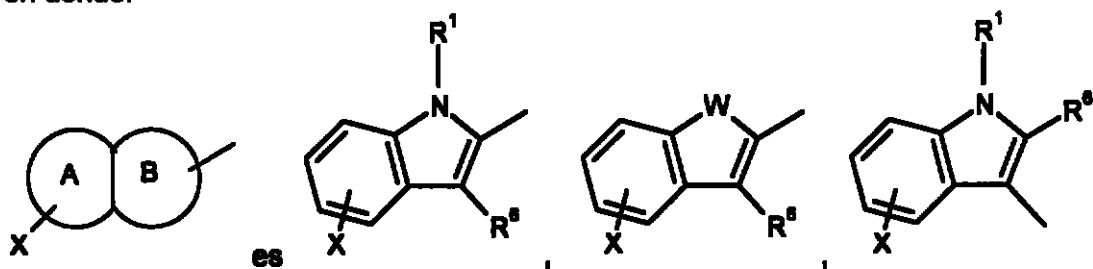
5 Se describen compuestos de fórmula (I) que son inhibidores de Fab I y son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas:



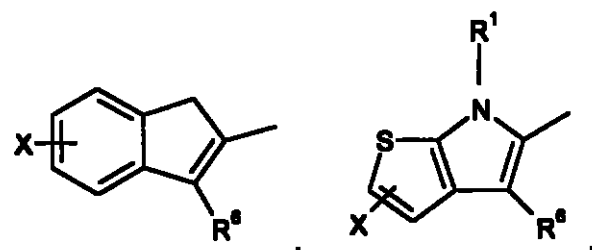
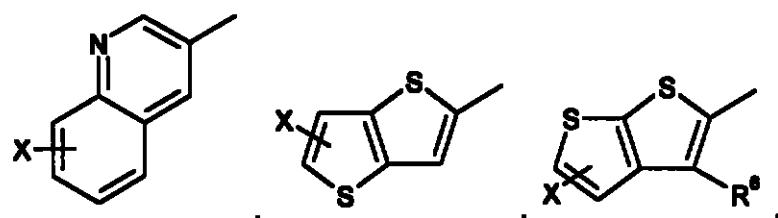
(I)

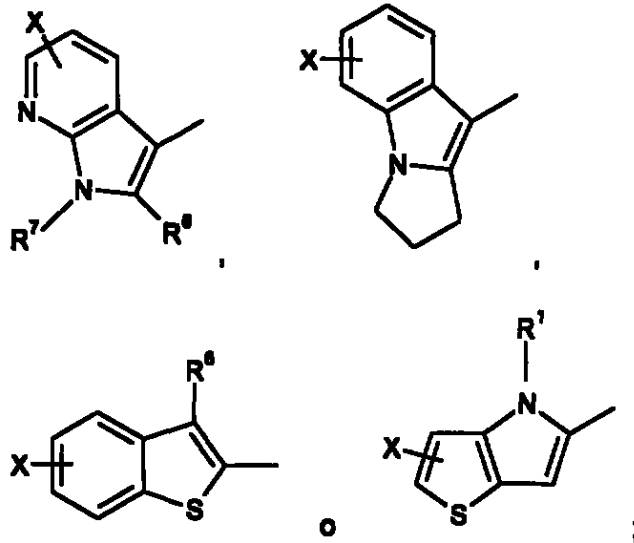
en donde:

10

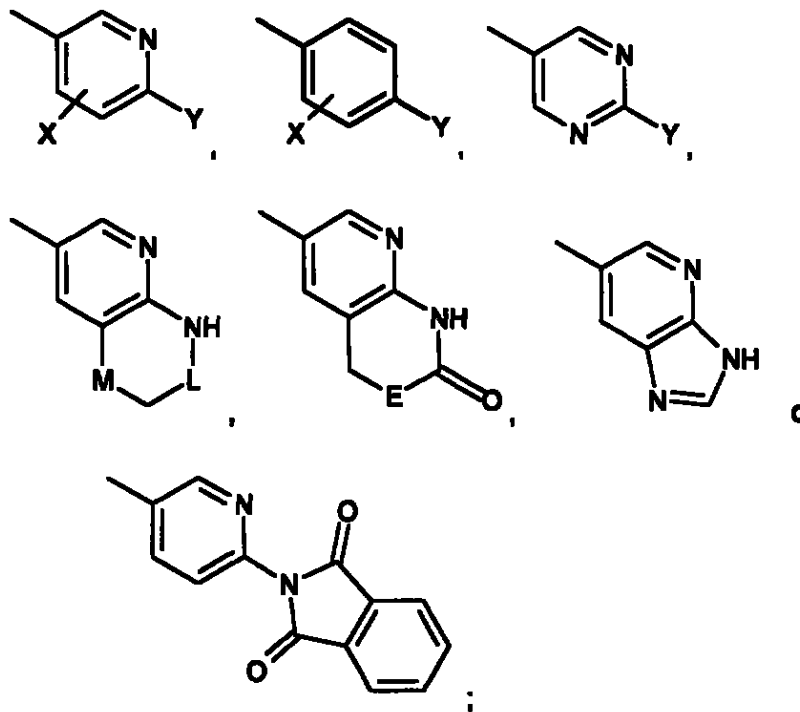


15





- 5 R¹ es H o alquilo C₁₋₄;
 R² es H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
 R³ es



R⁴ es H o alquilo C₁₋₄;



15 indica que uno de los dos enlaces designados es un enlace doble y el otro es un enlace simple;

R⁵ es CH₂ cuando el enlace al cual está unido es enlace doble; o R⁵ es H o alquilo C₁₋₄ cuando el enlace al cual está unido es un enlace simple;

R⁶ es H o alquilo C₁₋₄;

20 R⁷ es H, alquilo C₁₋₆ o -alquilo C₀₋₆-Ar;

25

Y es H, alquilo C₁₋₄, N(R')₂, NHC(O)R', NHCH₂C(O)R' o NHC(O)CH=CHR';

cada X es independientemente H, alquilo C₁₋₄, CH₂OH, OR', SR', CN, N(R')₂,

CH₂N(R')₂, NO₂, CF₃, CO₂R', CON(R')₂, COR', NR'C(O)R', F, Cl, Br, I o -S(O)_rCF₃;

W es S o O;

5 Q es H o alquilo C₁₋₄;

M es CH₂ u O;

L es CH₂ o C(O);

E es O o NR';

cada R' es independientemente H, alquilo C₁₋₆ o -alquilo C₀₋₆-Ar; y

10 r es 0, 1 ó 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15

SUPERICESTRIA Y COCENCTO

Radicación : 027613 ~~027613~~

Folien: 13

Fecha (UTC): 2023-10-06 14:04:36

Traité : C32 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 220 DITRISOC DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- | | |
|---|-----|
| Nombre e identificación del Solicitante | [] |
| Nombre e identificación del Inventor | [] |
| Título o nombre de la Invención | [] |
| Descripción | [] |
| Reivindicaciones 84 | [] |
| Resumen 93 | [] |
| Comprobante de Pago 6 | [] |
| Poder, cuando proceda | [] |
| Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente | [] |
| Firma del solicitante o apoderado | [] |

COMPLETA [1]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- **Nombre e identificación del peticionario** []
- **Nombre e identificación del inventor o diseñador** []
- **Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse** []
- **Representación gráfica** []
- **Comprobante de pago** []
- **Poder, cuando proceda** []
- **Firma del solicitante o apoderado** []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsabile

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-76103

Fecha: 9 de Octubre del 2000

Se certifica que:

Desde fecha 13 de octubre de 1994,
del folio 78.086 al folio 78.091 del
libro de Protocolo N° 265, obra el poder
N° 15.479 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

domiciliado(a) en Filadelfia - Pensilvania.
E.U.A.

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSON y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSON

Facultad para desistir SI.

Revisado _____