

Данная заявка основывается на заявке на патент США, сер. № 10/405,945, поданной 31 марта 2003 г., которая базируется на предварительной заявке на патент США сер. № 60/369,066, поданной 29 марта 2002 г.

Настоящее изобретение относится к новым замещенным соединениям бензасольного типа и их фармацевтически приемлемым солям, сложным эфирам или пролекарствам, композициям новых соединений вместе с фармацевтически приемлемыми носителями и применению новых соединений или по отдельности, или в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом для профилактики или лечения рака.

Предпосылки создания изобретения

Серин/треонин Raf-киназы являются неотъемлемыми компонентами сигнального модуля Ras/митоген-активированная протеинкиназа (МАРК), который контролирует комплексную программу транскрипции в ответной реакции на внешние клеточные раздражители. Гены Raf кодируют высококонсервативные серин-треонин-специфические протеинкиназы, которые, как известно, связываются с онкогеном *ras*. Они представляют собой часть пути сигнальной трансдукции, который, как предполагается, состоит из рецепторных тирозинкиназ, *p21 ras*, Raf-протеинкиназ, *Mek1* (ERK активатор или МАРКК) киназ и ERK (МАРК) киназ, которые, в конечном счете, фосфорилируют факторы транскрипции. В таком пути Raf-киназы активируются с помощью Ras и фосфорилируют и активируют две изоформы митоген-активированной протеинкиназы (называемые *Mek1* и *Mek2*), которые представляют собой треонин/тирозин киназы двойной специфичности. Обе изоформы *Mek* активируют митоген-активированные киназы 1 и 2 (МАРК, также называемые межклеточными лиганд-регулируемыми киназами 1 и 2 или *Erk1* и *Erk2*). МАРК фосфорилируют многие субстраты, включая факторы транскрипции, и тем самым устанавливают их программу транскрипции. Участие Raf-киназы в пути Ras/МАРК оказывает влияние и регулирует многие клеточные функции, такие как пролиферация, дифференциация, выживание, онкогенные трансформации и апоптоз.

Как существенная роль и положение Raf во многих сигнальных путях были продемонстрированы в исследованиях с использованием дерегулированных и доминантных ингибиторных мутантов Raf в клетках млекопитающих, а также в исследованиях с использованием биохимических и генетических методом моделирования организмов. Во многих случаях, активация Raf с использованием рецепторов, которые стимулируют клеточное тирозинное фосфорилирование, зависит от активности Ras, указывая на то, что Ras функционирует в 3'-5' направлении относительно Raf. При активации, Raf 1 затем фосфорилирует и активирует *Mek1*, приводя к распространению сигнала к ниже расположенным эффекторам, таким как МАРК (митоген-активированная протеинкиназа) (Crews и др. (1993) *Cell* 74: 215). Raf серин/треонин киназы рассматриваются как первичные эффекторы Ras, вовлеченные в пролиферацию клеток животных (Avruch и др. (1994) *Trends Biochem. Sci.* 19: 279).

Raf-киназа имеет три индивидуальные изоформы: Raf-1 (c-Raf), A-Raf и B-Raf, различающиеся по своей способности взаимодействовать с Ras, активировать путь МАРК киназы, распределению ткани и субклеточной локализации (Marias и др., *Biochem. J.* 351: 289-305, 2000; Weber и др., *Oncogene* 19: 169-176, 2000; Pritchard и др., *Mol. Cell. Biol.* 15: 6430-6442, 1995). Raf киназы активируются посредством Ras и фосфорилируют и активируют две изоформы митоген-активированной протеинкиназы (называемые *Mek1* и *Mek2*), которые представляют собой треонин/тирозин киназы двойной специфичности. Обе изоформы *Mek* активируют митоген-активированные киназы 1 и 2 (МАРК, также называемые межклеточными лиганд-регулируемыми киназами 1 и 2 или *Erk1* и *Erk2*). МАРК фосфорилируют многие субстраты, включая цитозольные белки и ETS семейство факторов транскрипции. Участие Raf киназы в пути Ras/МАРК оказывает влияние и регулирует многие клеточные функции, такие как пролиферация, дифференциация, выживание, прогрессирование клеточного цикла и апоптоз.

Активирующую мутацию одного из генов Ras можно видеть в примерно 20% всех опухолей, и путь Raf/MEK/ERK активируется в примерно 30% всех опухолей (Bos и др., *Cancer Res.* 49: 4682-4689, 1989) (Hoshino и др., *Oncogene* 18: 813-822, 1999). Недавно проведенные исследования показали, что B-Raf мутация в родимых пятнах кожи представляет собой решающую стадию инициирования меланоцитной неоплазии (Pollock и др., *Nature Genetics* 25: 1-2, 2002). Кроме того, в еще более поздних исследованиях выявлено, что активирующая мутация в домене киназы B-Raf имеет место в примерно 66% меланом, 12% карциномы толстой кишки и 14% рака печени (Davies и др., *Nature* 417: 949-954, 2002) (Yuen и др., *Cancer Research* 62: 6451-6455, 2002) (Brose и др., *Cancer Research* 62: 6997-7000, 2002).

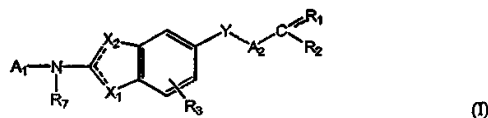
Ингибиторы пути Raf/MEK/ERK на уровне Raf-киназ потенциально могут быть эффективными в качестве терапевтических агентов против опухолей со сверхэкспрессируемыми или мутированными рецепторными тирозинкиназами, активированными внутриклеточными тирозинкиназами, опухолей с aberrантно экспрессируемым Grb2 (адаптерный белок, дающий возможность стимуляции Ras посредством Sos фактора обмена), а также опухолей скрывающих активирующие мутации самой Raf. В ранних клинических исследованиях ингибитор киназы Raf-1, который также ингибирует B-Raf, оказался перспективным в качестве терапевтических агентов в терапии рака (Crump, *Current Pharmaceutical Design* 8: 2243-2248, 2002; Sebastien и др., *Current Pharmaceutical Design* 8: 2249-2253, 2002).

Было показано, что нарушение экспрессии Raf в клеточных линиях посредством применения РНК

антисмысловой технологии подавляет как Ras-, так и Raf-опосредованную опухолегенность (Kolch и др., Nature 349: 416-428, 1991; Monia и др., Nature Medicine 2 (6): 668-675, 1996).

Описано несколько ингибиторов Raf-киназы, проявляющих эффективность при ингибировании пролиферации опухолевых клеток в анализах *in vitro* и/или *in vivo* (см., например, патенты US №№ 6391636, 6358932, 6037136, 5717100, 6458813, 6204467 и 6268391). В других патентах и патентных заявках предложено применение ингибиторов Raf-киназы для лечения лейкоза (см., например, патенты US №№ 6268391 и 6204467 и опубликованные заявки на патент US №№ 20020137774; 20020082192; 20010016194; и 20010006975) или для лечения рака молочной железы (см., например, патенты US №№ 6358932, 5717100, 6458813, 6268391 и 6204467, и опубликованную заявку US № 20010014679).

Согласно изобретению предлагаются новые замещенные бензозолы и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры, содержащие повышающие растворимость фрагменты, или пролекарства формулы (I)



где X₁ и X₂ независимо выбраны из =N-, -NR₄-, -O- или -S-, при условии, что если X₁ представляет собой -NR₄-, -O- или -S-, то X₂ представляет собой =N-, или если X₂ представляет собой -NR₄-, -O- или -S-, то X₂ представляет собой =N-, и оба X₁ и X₂ не представляют собой =N-;

Y представляет собой O или S;

A₁ представляет собой замещенный или незамещенный алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, полициклический арил, полициклический ариалкил, гетероарил, биарил, гетероариалкил, гетероарилгетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, ариалкил, гетероариалкил, биариалкил или гетероариариалкил;

A₂ представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил;

R₁ представляет собой O или H, и R₂ представляет собой NR₅R₆ или гидроксил; или R₁ вместе с R₂ образуют замещенную или незамещенную гетероциклоалкильную или гетероарильную группы; где пунктирная линия представляет собой простую или двойную связь;

R₃ представляет собой водород, галоген, низший алкил или низший алкокси;

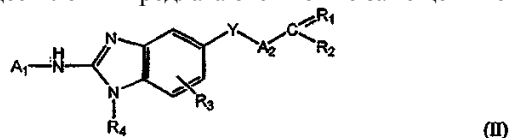
R₄ представляет собой водород, гидроксил, алкиламино, диалкиламино или алкил;

R₅ и R₆ независимо выбраны из водорода и замещенного или незамещенного алкила, алкоксиалкила, аминоалкила, амидоалкила, ацила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, алкилоксиалкилгетероцикла и гетероариалкила; или R₅ и R₆ вместе образуют замещенный или незамещенный гетероцикл или гетероарил; и

R₇ представляет собой водород или низший алкил;

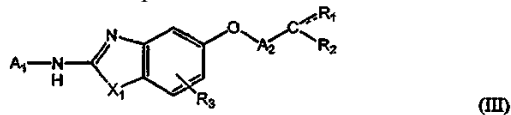
или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство.

В других вариантах осуществления предлагаются новые замещенные бензозолы формулы (II)



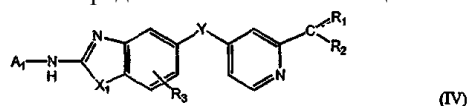
где Y, Ar₁, Ar₂, R₁, R₂, R₃ и R₄ являются такими, как определено выше; или их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или пролекарства.

В других вариантах осуществления предлагаются новые замещенные бензозолы формулы (III)



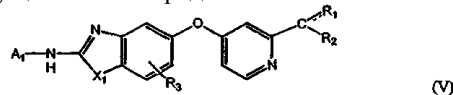
где X₁, Ar₁, Ar₂, R₁, R₂ и R₃ являются такими, как определено выше; и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, таутомеры и пролекарства.

В других вариантах осуществления предлагаются новые замещенные бензозолы формулы (IV)



где X₁, Y, Ar₁, R₁, R₂ и R₃ являются такими, как определено выше; и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, таутомеры и пролекарства.

Еще в других вариантах осуществления предлагаются новые замещенные бензозолы формулы (V)



где X₁, Ar₁, R₁, R₂ и R₃ являются такими, как определено выше; и их фармацевтически приемлемые

соли, сложные эфиры, таутомеры или пролекарства.

В других аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения связанных с Raf нарушений у субъекта, представляющего собой человека или животного и нуждающегося в таком лечении, включающим введение указанному субъекту количества соединения формулы (I), (II), (III), (IV) или (V), эффективного для уменьшения или предотвращения роста опухоли.

В следующих аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения связанных с Raf нарушений у субъекта, представляющего собой человека или животного, нуждающегося в таком лечении, включающим введение указанному субъекту количества соединения формулы (I), (II), (III), (IV) или (V), эффективного для уменьшения или предотвращения роста опухоли у субъекта, в сочетании по меньшей мере с одним дополнительным агентом для лечения рака.

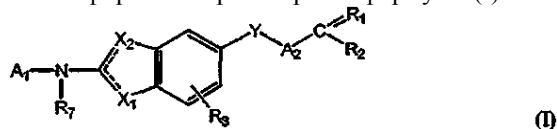
В других аспектах настоящее изобретение относится к терапевтическим композициям, включающим по меньшей мере одно соединение формулы (I), (II), (III), (IV) или (V) в сочетании с одним или несколькими дополнительными агентами для лечения рака, используемыми обычно для терапии рака.

Соединения по изобретению могут использоваться при лечении разных видов рака, включая карциномы (например, легких, поджелудочной железы, щитовидной железы, мочевого пузыря или толстой кишки), миелоидных нарушений (например, миелоидного лейкозы) и аденом (например, волосатого полипа толстой кишки).

Изобретение дополнительно относится к композициям, способам применения и способам получения, как описано в разделе «Подробное описание изобретения».

Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления

Одним аспектом настоящего изобретения являются новые замещенные бензозолы и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или пролекарства формулы (I)



где X_1 и X_2 независимо выбраны из =N-, -NR₄-, -O- или -S-, при условии, что если X_1 представляет собой -NR₄-, -O- или -S-, то X_2 представляет собой =N-, или если X_2 представляет собой -NR₄-, -O- или -S-, то X_2 представляет собой =N-, и оба X_1 и X_2 не представляют собой =N-;

Y представляет собой O или S;

A₁ представляет собой замещенный или незамещенный алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, полициклический арил, полициклический ариалкил, гетероарил, биарил, гетероариалкил, гетероарилгетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, ариалкил, гетероариалкил, биариалкил или гетероариариалкил;

A₂ представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил;

R₁ представляет собой O или H, и R₂ представляет собой NR₅R₆ или гидроксил; или R₁ вместе с R₂ образуют замещенную или незамещенную гетероциклоалкильную или гетероарильную группу; где пунктирная линия представляет собой простую или двойную связь;

R₃ представляет собой водород, галоген, низший алкил или низший алкокси;

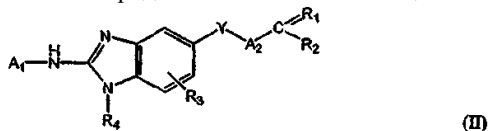
R₄ представляет собой водород, гидроксил, алкиламино, диалкиламино или алкил;

R₅ и R₆ независимо выбраны из водорода и замещенного или незамещенного алкила, алкоксиалкила, аминоалкила, амидоалкила, ацила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, алкилоксиалкилгетероцикла и гетероариалкила; или R₅ и R₆ вместе образуют замещенный или незамещенный гетероцикл или гетероарил; и

R₇ представляет собой водород или низший алкил;

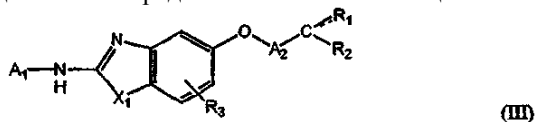
или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство.

В другом варианте осуществления представлены новые замещенные бензозолы формулы (II)



где Y, A₁, A₂, R₁, R₂, R₃ и R₄ являются такими, как определено выше; и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или пролекарства.

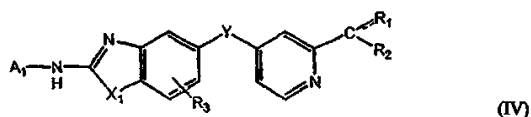
В другом варианте осуществления представлены новые замещенные бензозолы формулы (III)



где X₁, A₁, A₂, R₁, R₂ и R₃ являются такими, как определено выше; и

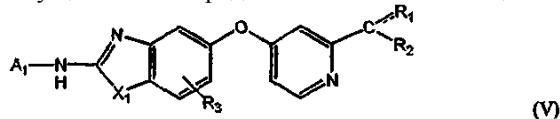
их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, таутомеры и пролекарства.

В другом варианте осуществления представлены новые замещенные бензозолы формулы (IV)



где X_1 , Y , Ar_1 , R_1 , R_2 и R_3 являются такими, как определено выше; и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, таутомеры и пролекарства.

Еще в другом варианте осуществления представлены новые замещенные бензазолы формулы (V)



где X_1 , Ar_1 , R_1 , R_2 и R_3 являются такими, как определено выше; и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, таутомеры или пролекарства.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта, представляющего собой человека или животного, страдающего от связанного с Raf нарушения, такого как рак. Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта человека или животного, нуждающегося в таком лечении, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения вышеуказанных формул I, II, III, IV или V, или по отдельности, или в сочетании с другими противораковыми агентами.

В других аспектах, настоящее изобретение относится к способам лечения связанных с Raf нарушений у субъекта, представляющего собой человека или животного, нуждающегося в таком лечении, включающим введение субъекту количества соединения формулы (I), (II), (III), (IV) или (V), эффективного для уменьшения или предотвращения роста опухоли у субъекта.

В следующих аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения связанных с Raf нарушений у субъекта человека или животного, нуждающегося в таком лечении, включающим введение субъекту количества соединения формулы (I), (II), (III), (IV) или (V), эффективного для уменьшения или предотвращения роста опухоли у субъекта в сочетании по меньшей мере с одним дополнительным агентом для лечения рака. Для применения в способах по настоящему изобретению рассматривается ряд подходящих противораковых агентов для использования в качестве комбинируемых лекарственных средств. Действительно, настоящее изобретение предполагает, но не ограничивается указанным, введение многочисленных противораковых агентов, таких как агенты, которые индуцируют апоптоз; полинуклеотиды (например, рибозимы); полипептиды (например, ферменты); лекарственные средства; биологические миметики; алкалоиды; алкилирующие агенты; противоопухолевые антибиотики; гормоны; соединения платины; моноклональные антитела, конъюгированные с противораковыми лекарственными средствами; токсины и/или радионуклиды; модификаторы биологического ответа (например, интерфероны [например, IFN- α , и т.д.], и интерлейкины [например, IL-2, и т.д.]; адаптационные иммунотерапевтические агенты; гематopoэтические факторы роста; агенты, которые индуцируют дифференциацию клеток опухолей (например, все транс-ретиноевые кислоты и т.д.); реагенты для генной терапии; антисмысловые терапевтические реагенты и нуклеотиды; опухолевые вакцины; ингибиторы ангиогенеза и тому подобные. Многочисленные другие примеры химиотерапевтических соединений и противораковых терапевтических средств, подходящих для совместного введения с описанными соединениями формулы (I), (II), (III), (IV) или (V) известны специалистам в данной области.

В предпочтительных вариантах осуществления противораковые агенты для использования в сочетании с соединениями по настоящему изобретению включают агенты, которые индуцируют или стимулируют апоптоз. Агенты, которые индуцируют апоптоз включают, но не ограничиваются указанным, лучевое облучение (например, W); ингибиторы киназы (например, ингибитор киназы рецептора эпидермального фактора роста [EGFR], ингибитор киназы рецептора фактора роста сосудов [VGFR], ингибитор киназы рецептора фактора роста фибробластов [FGFR], ингибитор киназы рецептора полученного из тромбоцитов фактора роста I [PGFR], и ингибиторы киназы Bcr-Abl, такие как STI-571, глиевек и гливек), антисмысловые молекулы; антитела [например, герцептин и ритуксан]; антиэстрогены [например, ралоксифен и тамоксифен]; антиандрогены [например, флутамид, бикалутамид, финастерид, аминоклутетамид, кетоконазол и кортикостероиды]; ингибиторы циклооксигеназы 2 (COX-2) [например, целекоксиб, мелоксикам, NS-398, и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВС)]; и химиотерапевтические лекарственные средства против рака [например, иринотекан (Camptosar), СРТРЕТ-11, флударабин (Fludara), дакарбазин (DTIC), дексаметазон, митоксантрон, милотарг, VP-16, цисплатин, 5-FU, доксорубин, таксотер или таксол]; клеточные сигнальные молекулы; керамиды и цитокины и стауроспирин и тому подобные.

В других аспектах настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим по меньшей мере одно соединение формулы I, II, III, IV или V вместе с фармацевтически приемлемым носителем, подходящим для введения субъекту человеку или животному или по отдельности или вместе с другими противораковыми агентами.

В других аспектах настоящее изобретение относится к способам получения соединений формулы I,

II, III, IV или V, как описано в данном описании.

В следующих аспектах настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют фермент raf-киназу. Поскольку фермент является расположенным в прямом (5'-3') направлении эффектором p21^{ras}, настоящие ингибиторы могут использоваться в фармацевтических композициях для человека или ветеринарной практики, где требуется ингибирование пути raf-киназы, например, при лечении опухолей и/или роста раковых клеток, опосредованного raf-киназой. В частности, соединения могут использоваться для лечения человека или животного, например, мышинного рака, поскольку прогрессирование данного рака зависит от ras-белкового сигнального каскада трансдукции и следовательно восприимчивы к лечению при прерывании каскада путем ингибирования активности raf-киназы. Соответственно соединения по изобретению могут использоваться при лечении плотных опухолей, таких как, например, карциномы (например, легких, поджелудочной железы, щитовидной железы, мочевого пузыря или толстой кишки, миелоидных нарушений (например, миелоидной лейкемии) или аденом (например, ворсинчатого полипа толстой кишки).

Термин «ингибитор Raf» используется в данном описании для упоминания соединения, которое проявляет IC₅₀ в отношении активности Raf-киназы, составляющую не более примерно 100 мкМ и обычно не более примерно 50 мкМ, как измерено в фильтрационном анализе Raf/Mek, далее описанном в общем виде ниже. Предпочтительные изоформы Raf-киназы, которые, как будет показано, ингибируют соединения по настоящему изобретению, включают A-Raf, B-Raf и C-Raf (Raf-1). «IC₅₀» представляет собой концентрацию ингибитора, которая уменьшает активность фермента (например, Raf-киназы) до уровня, составляющего половину от максимального. Было установлено, что иллюстративные соединения по настоящему изобретению проявляют ингибирующую активность против Raf. Соединения по настоящему изобретению предпочтительно проявляют IC₅₀ в отношении Raf не более чем примерно 10 мкМ, более предпочтительно не более чем примерно 5 мкМ, даже более предпочтительно не более чем примерно 1 мкМ и наиболее предпочтительно не более чем примерно 200 нМ, как измерено в описанных здесь анализах Raf-киназы.

В данном описании термин «бензазолы» включает бензимидазолы, бензотиазолы и бензоксазолы.

Термин «алкил» относится к алкильным группам, которые не содержат гетероатомов. Таким образом, термин включает линейные алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, ундецил, додецил и тому подобные. Термин также включает изомеры линейных алкильных групп с разветвленной цепью, включая, но не ограничиваясь указанным, следующие группы, приведенные для примера: -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₂CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃) и другие. Термин также включает циклические алкильные группы, такие как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил, и такие кольца, замещенные линейными и разветвленными алкильными группами, как определено выше. Таким образом, термин «алкильные группы» включает первичные алкильные группы, вторичные алкильные группы и третичные алкильные группы. Предпочтительные алкильные группы включают линейные и разветвленные алкильные группы и циклические алкильные группы, имеющие от 1 до 12 атомов углерода.

Согласно данному описанию термин «низший алкил» включает как замещенные, так и незамещенные линейные и разветвленные алкильные группы, имеющие от 1 до 6 атомов углерода. Иллюстративные низшие алкильные группы включают, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, неопентил, трифторметил, пентафторэтил и тому подобные. Низшие алкильные группы могут быть замещенными, например, галогеном, гидроксигруппой, аминогруппой, нитро- и/или цианогруппами и тому подобными. Иллюстративные галогензамещенные и гидроксизамещенные низшие алкилы включают хлорметил, трихлорметил, хлорэтил, гидроксипентил и тому подобные. Другие подходящие замещенные низшие алкильные фрагменты включают, например, аралкил, аминокалкил, аминокалкил, карбониламиноалкил, алкилкарбониламиноалкил, арилкарбониламиноалкил, аралкилкарбониламиноалкил, аминокалкоксиалкил и ариламиноалкил.

Термин «низший алкокси» в данном описании относится к RO-, где R представляет собой низший алкил. Иллюстративные примеры низших алкоксильных групп включают метокси, этокси, трет-бутокси, трифторметокси и тому подобные.

Согласно данному описанию термин «галоген» или «галоид» относится к группам хлора, брома, фтора и йода. Термин «галогеналкил» относится к алкильному радикалу, замещенному одним или несколькими атомами галогена. Термин «низший галогеналкил» относится к низшему алкильному радикалу, замещенному одним или несколькими атомами галогена. Термин «галогеналкокси» относится к алкоксильному радикалу, замещенному одним или несколькими атомами галогена. Термин «низший галоген-алкокси» относится к низшему алкоксильному радикалу, замещенному одним или несколькими атомами галогена.

Термин «амино» относится в данном описании к группе -NH₂.

Термин «алкиламино» относится в данном описании к группе $-NRR'$, где каждый из R и R' независимо выбран из водорода или низшего алкила. Термин «ариламино» относится в данном описании к группе $-NRR'$, где R представляет собой арил, и R' представляет собой водород, низший алкил или арил. Термин «аралкиламино» относится в данном описании к группе $-NRR'$, где R представляет собой низший аралкил, и R' представляет собой водород, низший алкил, арил или низший аралкил.

Термин «алкоксиалкил» относится к группе $-alk_1-O-alk_2$, где alk_1 представляет собой алкил или алкенил, и alk_2 представляет собой алкил или алкенил. Термин «низший алкоксиалкил» относится к алкоксиалкилу, где alk_1 представляет собой низший алкил или низший алкенил, и alk_2 представляет собой низший алкил или низший алкенил. Термин «арилоксиалкил» относится к группе $-алкил-O-арил$. Термин «аралкоксиалкил» относится к группе $-алкиленил-O-аралкил$, где аралкил представляет собой низший аралкил.

Термин «алкоксиалкиламино» относится в данном описании к группе $-NR-(алкоксиалкил)$, где R обычно представляет собой водород, низший аралкил или низший алкил. Термин «амино-низший алкоксиалкил» относится в данном описании к аминоалкоксиалкилу, в котором алкоксиалкил представляет собой низший алкоксиалкил.

Термин «аминокарбонил» относится в данном описании к группе $-C(O)-NH_2$. Термин «замещенный аминокарбонил» относится в данном описании к группе $-C(O)-NRR'$, где R представляет собой низший алкил, и R' представляет собой водород или низший алкил. Термин «ариламинокарбонил» относится в данном описании к группе $-C(O)-NRR'$, где R представляет собой арил, и R' представляет собой водород, низший алкил или арил. Термин «аралкиламинокарбонил» относится в данном описании к группе $-C(O)-NRR'$, где R представляет собой низший аралкил, и R' представляет собой водород, низший алкил, арил или низший аралкил.

Термин «аминосульфони́л» относится в данном описании к группе $-S(O)_2-NH_2$. Термин «замещенный аминосульфони́л» относится в данном описании к группе $-S(O)_2-NRR'$, где R представляет собой низший алкил, и R' представляет собой водород или низший алкил. Термин «аралкиламиносульфони́ларил» относится в данном описании к группе $-арил-S(O)_2-NH-аралкил$, где аралкил представляет собой низший аралкил.

Термин «карбонил» относится к двухвалентной группе $-C(O)-$.

Термин «карбони́локси» относится в общем к группе $-C(O)-O$. Такие группы включают сложные эфиры, $-C(O)-O-R$, где R представляет собой низший алкил, циклоалкил, арил или низший аралкил. Термин «карбони́локсициклоалки́л» относится в данном описании в общем как к «карбони́локсикарбоциклоалки́лу», так и к «карбони́локсигетероциклоалки́лу», т.е. где R представляет собой карбоциклоалкил или гетероциклоалкил, соответственно. Термин «арилкарбони́локси» относится в данном описании к группе $-C(O)-O-арил$, где арил представляет собой моно- или полициклический карбоциклоарил или гетероциклоарил. Термин «аралки́лкарбони́локси» относится в данном описании к группе $-C(O)-O-аралки́л$, где аралки́л представляет собой низший аралки́л.

Термин «сульфони́л» относится в данном описании к группе $-SO_2-$. Термин «алки́лсульфони́л» относится к замещенному сульфони́лу структуры $-SO_2R-$, в которой R представляет собой алки́л. Алки́лсульфони́льные группы, используемые в соединениях по настоящему изобретению, обычно представляют собой низшие алки́лсульфони́льные группы, имеющие от 1 до 5 атомов углерода в структуре основной цепи. Таким образом, типичные алки́лсульфони́льные группы, используемые в соединениях по настоящему изобретению, включают, например, метилсульфони́л (т.е., где R представляет собой метил), этилсульфони́л (т.е., где R представляет собой этил), пропилсульфони́л (т.е., где R представляет собой пропил) и тому подобные. Термин «арилсульфони́л» относится в данном описании к группе $-SO_2-арил$. Термин «аралки́лсульфони́л» относится в данном описании к группе $-SO_2-аралки́л$, в которой аралки́л представляет собой низший аралки́л. Термин «сульфони́ламидо» относится в данном описании к группе $-SO_2NH_2$.

В данном описании термин «карбони́ламино» относится к двухвалентной группе $-NH-C(O)-$, в которой атом водорода у амидного азота карбони́ламино-группы может быть заменен на низшую алки́льную, арильную или низшую аралки́льную группу. Такие группы включают такие фрагменты как карбаматные сложные эфиры $(-NH-C(O)-O-R)$ и амиды $-NH-C(O)-O-R$, где R представляет собой линейный или разветвленный низший алки́л, циклоалки́л или арил, или низший аралки́л. Термин «низший алки́лкарбони́ламино» относится к алки́лкарбони́ламино-группе, где R представляет собой низший алки́л, имеющий от 1 до примерно 6 атомов углерода в основной структуре. Термин «арилкарбони́ламино» относится к группе $-NH-C(O)-R$, где R представляет собой арил. Аналогично, термин «аралки́лкарбони́ламино» относится к карбони́ламино-группе, где R представляет собой низший аралки́л. Как использовано в данном описании, термин «аминокарбони́л» относится к двухвалентной группе $-C(O)-NH-$, в которой атом водорода у амидного азота в карбони́ламино группе может быть заменен на низшую алки́льную, арильную или низшую аралки́льную группу, как описано выше.

В данном описании термин «гуаниди́но» или «гуаниди́л» относится к фрагментам, полученным из гуанидина, $H_2N-C(=NH)-NH_2$. Такие фрагменты включают те, которые связаны по атому азота, имеющему формальную двойную связь (положение «2»-гуанидина, например, диаминометиленамино,

(H_2N) $_2\text{C}=\text{NH}$ -), и связанные по любому атому азота, имеющему формальную одинарную связь («1-» и/или «3-»-положения гуанидина, например, $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}$ -). Атомы водорода при любом из атомов азота могут быть замещены подходящими заместителями, такими как низший алкил, арил или низший аралкил.

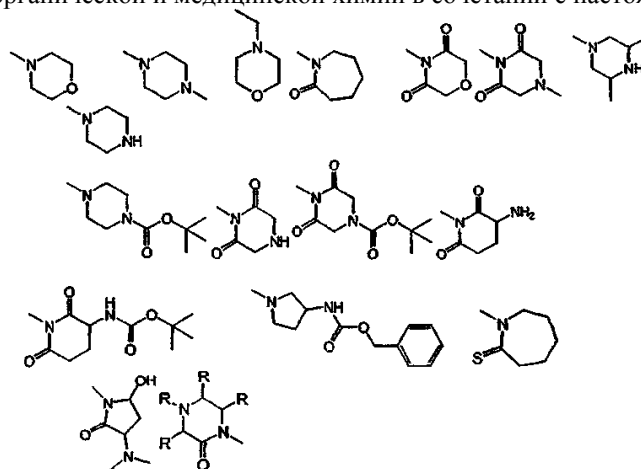
В данном описании термин «амидино» относится к фрагментам $\text{R}-\text{C}(=\text{N})-\text{NR}'$ - (радикал, находящийся при азоте « N^1 ») и $\text{R}(\text{NR}')\text{C}=\text{N}$ - (радикал, находящийся при азоте « N^2 »), где R и R' могут представлять собой водород, низший алкил, арил или низший аралкил.

Термин «циклоалкил» относится к моно- или полициклическому, гетероциклическому или карбоциклическому алкильному заместителю. Типичные циклоалкильные заместители содержат от 3 до 8 атомов основного фрагмента (т.е. кольца), в которых каждый атом фрагмента представляет собой или углерод или гетероатом. Термин «гетероциклоалкил» относится в данном описании к циклоалкильным заместителям, которые имеют от 1 до 5 и более обычно от 1 до 4 гетероатомов в кольцевой структуре. Подходящие гетероатомы, используемые в соединениях по настоящему изобретению, представляют собой азот, кислород и серу. Иллюстративные гетероциклоалкильные фрагменты включают, например, морфолино, пиперазинил, пиперадинил и тому подобные. Карбоциклоалкильные группы представляют собой циклоалкильные группы, в которых все кольцевые атомы представляют собой углерод. При использовании в связи с циклоалкильными заместителями, термин «полициклический» относится в данном описании к конденсированным и неконденсированным алкильным циклическим структурам.

Термин «замещенный гетероцикл» или «гетероциклическая группа» или «гетероцикл» согласно данному описанию относится к любому 3- или 4-членному циклу, содержащему гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, или 5- или 6-членному кольцу, содержащему от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода или серы; где 5-членное кольцо имеет 0-2 двойных связи, и 6-членное кольцо содержит 0-3 двойных связи; где атом азота и серы необязательно могут быть окислены; где гетероатомы азота и серы необязательно могут быть кватернизованы; и включает любую бициклическую группу, в которой любое из вышеуказанных гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом или другим 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, независимо определенным выше. Термин «гетероцикл» таким образом включает кольца, в которых азот представляет собой гетероатом, а также частично и полностью насыщенные кольца. Предпочтительные гетероциклы включают, например, диазепинил, пиррил, пирролинил, пирролидинил, пиразолил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазоил, имидазолинил, имидазолидинил, пиридил, пиперидинил, пиразинил, пиперазинил, N-метилпиперазинил, азетидинил, N-метилазетидинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, индолил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, фурил, тиенил, триазолил и бензотиенил.

Гетероциклические фрагменты могут быть незамещенными или монозамещенными, или дизамещенными различными заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, оксо ($\text{C}=\text{O}$), алкилимино ($\text{RN}=\text{}$, где R представляет собой низшую алкильную или низшую алкоксильную группу), amino, алкиламино, диалкиламино, ациламиноалкила, алкокси, тиалкокси, полиалкокси, низшего алкила, циклоалкила или галогеналкила.

Гетероциклические группы могут быть присоединены в различных положениях, как будет очевидно специалисту в области органической и медицинской химии в сочетании с настоящим описанием.



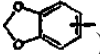
где R представляет собой H или гетероциклический заместитель, как указано в данном описании.

Иллюстративные гетероциклы включают, например, имидазолил, пиридил, пиперазинил, азетидинил, тиазолил, фуранил, триазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, индолил, нафтпиридинил, индазолил и хинолизинил.

Термин «арил» относится к необязательно замещенным моноциклическим и полициклическим аро-

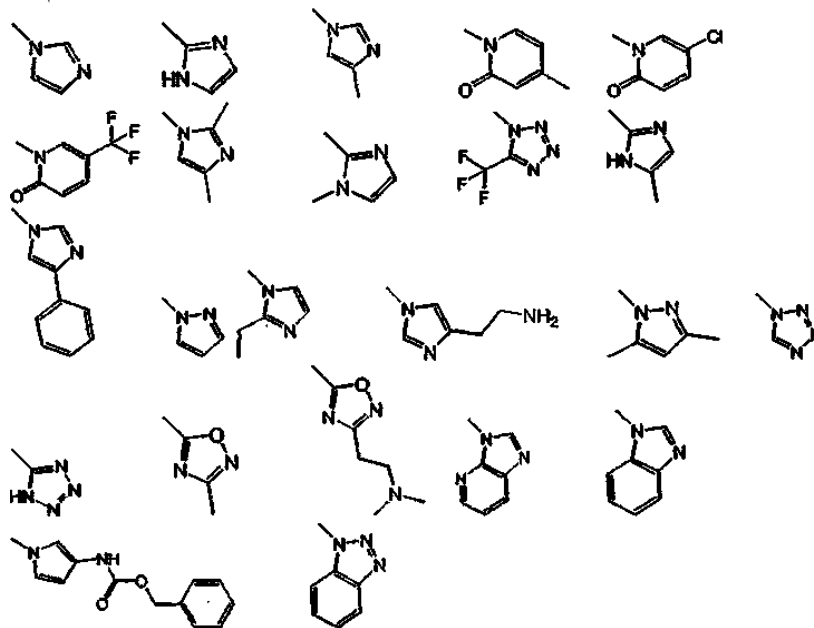
матическим группам, имеющим от 3 до 13 атомов углерода или гетероатомов, и включает как карбоциклические арильные группы, так и гетероциклические арильные группы. Карбоциклические арильные группы представляют собой арильные группы, в которых все кольцевые атомы в ароматическом кольце являются углеродами.

Термин «гетероарил» относится в данном описании к арильным группам, имеющим от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых атомов ароматического кольца, тогда как оставшиеся кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. При использовании в связи с арильными заместителями, термин «полициклический арил» относится в данном описании к конденсированным и неконденсированным циклическим структурам, где по меньшей мере одна циклическая структура является ароматической, таким как, например, бензодиоксозоло (который имеет гетероциклическую структуру, конденсирован-

ную с фенильной группой, т.е., , нафтил и тому подобные. Иллюстративные арильные фрагменты, использованные в качестве заместителей в соединениях настоящего изобретения, включают фенил, пиридил, пиримидинил, тиазолил, индолил, имидазолил, оксадиазолил, тетразолил, пиазинил, триазолил, тиофенил, фуранил, хиолинил, пуринил, нафтил, бензотиазолил, бензопиридил и бензимидазолил, и тому подобные.

Термин «аралкил» относится к алкильной группе, замещенной арильной группой. Обычно аралкильные группы, используемые в соединениях по настоящему изобретению, имеют от 1 до 6 атомов углерода, включенных в алкильную часть аралкильной группы. Подходящие аралкильные группы, используемые в соединениях по настоящему изобретению, включают, например, бензил, пиколил и тому подобные.

Иллюстративные гетероарильные группы включают, например, те, которые представлены ниже. Данные гетероарильные группы могут быть дополнительно замещены и могут быть присоединены в различных положениях, как будет очевидно специалисту в области органической и медицинской химии в сочетании с настоящим описанием.



Иллюстративные гетероарилы включают, например, имидазолил, пиридил, пиперазинил, азетидинил, тиазолил, триазолил, бензимидазолил, бензотиазолил и бензоксазолил.

Термин «биарил» относится к группе или заместителю, с которым связаны две арильные группы, не сконденсированные друг с другом. Иллюстративные биарильные соединения включают, например, фенилбензол, дифенилдиазен, 4-метилтио-1-фенилбензол, феноксибензол, (2-фенилэтинил)бензол, дифенилкетон, (4-фенилбута-1,3-диинил)бензол, фенилбензиламин, (фенилметокси)бензол и тому подобные. Предпочтительные необязательно замещенные биарильные группы включают 2-(фениламино)-N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]ацетамид, 1,4-дифенилбензол, N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]-2-[бензиламино]ацетамид, 2-амино-N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]пропанамид, 2-амино-N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]ацетамид, 2-(циклопропиламино)-N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]ацетамид, 2-(этиламино)-N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]ацетамид, 2-[(2-метилпропил)амино]-N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]ацетамид, 5-фенил-2H-бензо[d]1,3-диоксолен, 2-хлор-1-метокси-4-фенилбензол, 2-[(имидазолилметил)амино]-N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]ацетамид, 4-фенил-1-феноксибензол, N-(2-аминоэтил)-[4-(2-фенилэтинил)фенил]карбоксамид, 2-[(4-фторфенил)метил]амино-N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]ацетамид, 2-[(4-метилфенил)метил]амино-N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]ацетамид, 4-фенил-1-(трифторметил)бензол, 1-бутил-4-фенилбензол, 2-(циклогексиламино)-N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]ацетамид, 2-(этилметиламино)-N-[4-(2-фенилэтинил)]

фенил]ацетамид, 2-(бутиламино)-N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]ацетамид, N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]-2-(4-пиридиламино)ацетамид, N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]-2-(хинуклидин-3-иламино)ацетамид, N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]пирролидин-2-илкарбоксамид, 2-амино-3-метил-N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]бутанамида, 4-(4-фенилбута-1,3-диинил)фениламин, 2-(диметиламино)-N-[4-(4-фенилбута-1,3-диинил)фенил]ацетамид, 2-(этиламино)-N-[4-(4-фенилбута-1,3-диинил)фенил]ацетамид, 4-этил-1-фенилбензол, 1-[4-(2-фенилэтинил)фенил]этан-1-он, N-(1-карбамоил-2-гидроксипропил)[4-(4-фенилбута-1,3-диинил)фенил]карбоксамид, N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]пропанамида, 4-метоксифенилфенилкетон, фенил-N-бензамид, (трет-бутоксид)-N-[(4-фенилфенил)метил]карбоксамид, 2-(3-фенилфенокси)этангидроксамовую кислоту, 3-фенилфенилпропаноат, 1-(4-этоксифенил)-4-метоксибензол и [4-(2-фенилэтинил)фенил]пиррол.

Термин «гетероариларил» относится к биарильной группе, где одна из арильных групп представляет собой гетероарильную группу. Иллюстративные гетероариларильные группы включают, например, 2-фенилпиридин, фенилпиррол, 3-(2-фенилэтинил)пиридин, фенилпиразол, 5-(2-фенилэтинил)-1,3-дигидропиримидин-2,4-дион, 4-фенил-1,2,3-тиадиазол, 2-(2-фенилэтинил)пиразин, 2-фенилтиофен, фенилимидазол, 3-(2-пиперазинилфенил)фуран, 3-(2,4-дихлорфенил)-4-метилпиррол и тому подобные. Предпочтительные необязательно замещенные гетероариларильные группы включают 5-(2-фенилэтинил)пиримидин-2-иламин, 1-метокси-4-(2-тиенил)бензол, 1-метокси-3-(2-тиенил)бензол, 5-метил-2-фенилпиридин, 5-метил-3-фенилизоксазол, 2-[3-(трифторметил)фенил]фуран, 3-фтор-5-(2-фурил)-2-метокси-1-проп-2-енилбензол, (гидроксиимино)(5-фенил(2-тиенил))метан, 5-[(4-метилпиперазинил)метил]-2-фенилтиофен, 2-(4-этилфенил)тиофен, 4-метилтио-1-(2-тиенил)бензол, 2-(3-нитрофенил)тиофен, (трет-бутоксид)-N-[(5-фенил(3-пиридил))метил]карбоксамид, гидроксид-N-[(5-фенил(3-пиридил))метил]амид, 2-(фенилметилтио)пиридин и бензилимидазол.

Термин «гетероарилгетероарил» относится к биарильной группе, где обе арильные группы представляют собой гетероарильную группу. Иллюстративные гетероарилгетероарильные группы включают, например, 3-пиридилимидазол, 2-имидазолилпиразин, и тому подобные. Предпочтительно необязательно замещенные гетероарилгетероарильные группы включают: 2-(4-пиперазинил-3-пиридил)фуран, диэтил-(3-пиразин-2-ил (4-пиридил)) амин и диметил {2-[2-(5-метилпиразин-2-ил)этинил](4-пиридил)амин.

Термин «необязательно замещенный» или «замещенный» относится к замещению одного или нескольких атомов водорода на одновалентный или двухвалентный радикал. Подходящие замещающие группы включают, например, гидроксил, нитро, amino, imino, циано, галоген, тио, сульфонил, тиоамидо, амидино, имидино, оксо, оксамидино, метоксамидино, имидино, гуанидино, сульфонамидо, карбоксил, формил, низший алкил, низший галогеналкил, низший алкиламино, низший галогеналкиламино, низший алкокси, низший галогеналкокси, низший алкоксиалкил, алкилкарбонил, аминокарбонил, арилкарбонил, аралкилкарбонил, гетероарилкарбонил, гетероаралкилкарбонил, алкилтио, aminoалкил, цианоалкил, арил и тому подобные.

Замещающая группа сама по себе может быть замещенной. Группа, находящаяся в качестве заместителя в замещающей группе, может представлять собой карбоксил, галоген, нитро, amino, циано, гидроксил, низший алкил, низший алкокси, аминокарбонил, -SR, тиоамидо, -SO₃H, -SO₂R или циклоалкил, где R обычно представляет собой водород, гидроксил или низший алкил.

Когда замещенный заместитель включает линейную группу, замещение может происходить либо внутри цепи (например, 2-гидроксипропил, 2-аминобутил и тому подобные) или на конце цепи (например, 2-гидроксиэтил, 3-цианопропил и тому подобные). Подходящие заместители могут быть линейными, разветвленными или циклическими фрагментами, состоящими из ковалентно связанных атомов углерода или гетероатомов.

В данном описании термин «защитная группа карбоксила» относится к карбонильной группе, которая была этерифицирована с использованием одной из обычно используемых защитных сложноэфирных групп для карбоновых кислот, применяемых для блокирования или защиты функции карбоновой кислоты во время проведения реакций, включающих другие функциональные группы соединения. Кроме того, «защитная группа карбоксила» может быть присоединена в твердой подложке, при этом соединения остаются связанными с твердой подложкой в виде карбоксилатов до проведения отщепления гидролитическими способами для высвобождения соответствующей свободной кислоты. Иллюстративные карбокси-защитные группы включают, например, низшие алкиловые сложные эфиры, вторичные амиды и тому подобное.

В данном описании термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям соединений формулы I с нетоксичными кислотами и щелочно-земельными металлами. Данные соли могут быть получены *in situ* во время конечного выделения и очистки соединений формулы I или при отдельном взаимодействии основных или кислотных функций соединения с подходящей органической или неорганической кислотой или основанием, соответственно. Иллюстративные соли включают, но не ограничиваются указанным: ацетат, адипат, альгинат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, циклопентанпропионат, додецилсульфат, этансульфонат, глюкогептаноат, глицерофосфат, полусульфат, гептаноат, гексаноат, фумарат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сук-

цинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат и ундеканат. Также основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы такими агентами, как низшие алкилгалогениды, такие как метил, этил, пропил и бутилхлориды, бромиды и иодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты, длинноцепочечными галогенидами, такими как децил, лаурил, миристил и стеарилхлориды, бромиды и иодиды, аралкилгалогенидами, такими как бензил и фенэтил бромиды и другими. Таким образом, получают растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты.

Примеры кислот, которые могут использоваться для образования фармацевтически приемлемых аддитивных солей, включают такие неорганические кислоты, как хлористо-водородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота и такие органические кислоты, как щавелевая кислота, малеиновая кислота, метансульфоновая кислота, янтарная кислота и лимонная кислота. Основные аддитивные соли могут быть получены *in situ* во время конечного выделения и очистки соединений формулы (I) или отдельно, путем взаимодействия фрагментов карбоновых кислот с подходящими основаниями, такими как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, или с аммиаком, или органическим первичным, вторичным или третичным амином. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются указанным, катионы на основе щелочных или щелочно-земельных металлов, такие как натрий, литий, калий, кальций, магний, соли алюминия и тому подобное, а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, включая, но не ограничиваясь указанным, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин и тому подобные. Другие иллюстративные органические амины, используемые при образовании основно-аддитивных солей, включают диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и тому подобные.

В данном описании термин «фармацевтически приемлемый сложный эфир» относится к сложным эфирам, которые гидролизуются *in vivo*, и которые легко расщепляются в организме человека с образованием исходного соединения или его соли. Подходящие сложноэфирные группы включают, например, полученные из фармацевтически приемлемых алифатических карбоновых кислот, в частности алкановых, алкеновых, циклоалкановых и алкандикарбоновых кислот, в которых каждый алкильный или алкенильный фрагмент преимущественно содержит не более 6 атомов углерода. Примеры конкретных сложных эфиров включают формиаты, ацетаты, пропионаты, бутираты, акрилаты и этилсукцинаты.

Термин «фармацевтически приемлемые пролекарства» в данном описании относится к тем пролекарствам соединений по настоящему изобретению, которые в рамках тщательного медицинского подхода являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и низших животных без проявления неспецифической токсичности, раздражения, аллергической ответной реакции и тому подобного, соответствуют разумному соотношению выигрыш/риск и эффективны для предназначенного применения, а также цвиттерионным формам, где это возможно, соединений по изобретению. Термин «пролекарство» относится к соединениям, которые легко трансформируются *in vivo* с образованием исходного соединения вышеуказанной формулы, например, посредством гидролиза в крови. Подробное обсуждение приведено в публикациях T. Higuchi и V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, том 14, A.C.S. Symposium Series, и Edward B. Roche, ред., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе из которых включены в данное описание путем ссылки.

Термин «рак» относится к раковым заболеваниям, которые благоприятным образом поддаются лечению при ингибировании Raf-киназы, например, плотные опухоли, такие как карциномы (например, легких, поджелудочной железы, щитовидной железы, мочевого пузыря или прямой кишки), миелоидные нарушения (например, миелоидная лейкемия) и аденомы (например, волосатый полип толстой кишки).

В иллюстративных вариантах осуществления изобретения A₁ может представлять собой, например, фенил, пиридил, пиримидинил, фенилалкил, пиридиалкил, пиримидинилалкил, гетероциклокарбонил-фенил, гетероциклофенил, гетероциклоалкилфенил, хлорфенил, фторфенил, бромфенил, йодфенил, диалогенфенил, нитрофенил, 4-бромфенил, 4-хлорфенил, алкилбензоат, алкоксифенил, диалкоксифенил, диалкилфенил, триалкилфенил, тиофен, тиофен-2-карбоксилат, алкилтиофенил, трифторметилфенил, ацетилфенил, сульфамойлфенил, бифенил, циклогексилфенил, фенилоксифенил, диалкиламинофенил, алкилбромфенил, алкилхлорфенил, алкилфторфенил, трифторметилхлорфенил, трифторметилбромфенил, инденил, 2,3-дигидроинденил, тетралинил, трифторфенил, (трифторметил)тиофенил, алкоксибифенил, морфолинил, N-пиперазинил, N-морфолинилалкил, пиперазинилалкил, циклогексилалкил, индолил, 2,3-дигидроиндолил, 1-ацетил-2,3-дигидроиндолил, циклогептил, бицикло[2.2.1]гепт-2-ил, гидроксифенил, гидроксилалкилфенил, пирролидинил, пирролидин-1-ил, пирролидин-1-илалкил, 4-амино(имино)метилфенил, изоксазол, индазол, адамантил, бициклогексил, хинуклидинил, имидазол, бензимидазол, имидазолфенил, фенилимидазол, фталамидо, нафтил, бензофенон, анилин, анизолил, хинолинил, хинолинонил, фенилсульфонил, фенилалкилсульфонил, 9H-флуорен-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-1-илалкил, циклопропил, циклопропилалкил, пиримидин-5-илфенил, хинолидинилфенил, фуранил, фуранилфенил, N-метилпиперидин-4-ил, пирролидин-4-илпиперидинил, 4-дiazепан-1-ил, гидроксипирролидин-1-ил, диалкиламинопирролидин-1-ил, 1,4'-бипиперидин-1'-ил или (1,4'-бипиперидин-1'-илкарбонил)фенил, которые могут быть замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей гидроксил, нитро, циано, галоген и замещенный или неза-

мещенный amino, имино, тио, сульфонил, тиамидо, амидино, имидино, оксо, оксамидино, метоксамидино, имидино, гуанидино, сульфонамидо, карбоксил, формил, низший алкил, галоген-низший алкил, низший алкиламино, галоген-низший алкиламино, низший алкокси, галоген-низший алкокси, низший алкоксиалкил, алкилкарбонил, аминокарбонил, низший алкиламинокарбонил, гетероциклоалкил-низший алкиламинокарбонил, карбоксил-низший алкиламинокарбонил, арилкарбонил, аралкилкарбонил, гетероарилкарбонил, гетероаралкилкарбонил, алкилтио, аминокалкил, цианоалкил, арил и тому подобные. В некоторых особенно предпочтительных вариантах осуществления A_1 представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В других иллюстративных вариантах осуществления изобретения, A_2 может представлять собой, например, пиридил, который может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей гидроксил, нитро, циано, галоген и замещенный или незамещенный amino, имино, тио, сульфонил, тиамидо, амидино, имидино, оксо, оксамидино, метоксамидино, имидино, гуанидино, сульфонамидо, карбоксил, формил, низший алкил, галоген-низший алкил, низший алкиламино, галоген-низший алкиламино, низший алкокси, галоген-низший алкокси, низший алкоксиалкил, алкилкарбонил, аминокарбонил, низший алкиламинокарбонил, гетероциклоалкил-низший алкиламинокарбонил, карбоксил-низший алкиламинокарбонил, арилкарбонил, аралкилкарбонил, гетероарилкарбонил, гетероаралкилкарбонил, алкилтио, аминокалкил, цианоалкил, арил и тому подобные.

В иллюстративных вариантах осуществления изобретения, соединения по изобретению включают, например, 4-[(2-{[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[3-хлорфенил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[4-бромфенил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[3-хлор-4-фторфенил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид, N-метил-4-[(2-{(фениламино)-1Н-бензимидазол-6-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[4-бром-2-(трифторметил)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид, N-метил-4-[(2-{(2-метилпропил)амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[4-(диметиламино)нафталин-1-ил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид, N-метил-4-[(2-{[4-(нитрофенил)амино]-1Н-бензимидазол-6-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид, N-метил-4-[(2-{(фенилкарбонил)амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид, N-метил-4-[(2-{(фенилметил)амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид, метил-4-[(6-{2-{(метиламино)карбонил}пиридин-4-ил}окси)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино)бензоат, 4-[(2-{[4-хлорфенил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[2-(этилокси)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид, N-метил-4-[(2-{(2-морфолин-4-илэтил)амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[4-йодфенил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид, N-метил-4-[(2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[фуран-2-илметил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[4-бром-3-метилфенил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[4-ацетилфенил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид, N-метил-4-[(2-{[2,4,6-триметилфенил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[4-(1,1-диметилэтил)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[2-бромфенил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[3-бромфенил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[2-хлорфенил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид, метил-3-[(6-{2-{(метиламино)карбонил}пиридин-4-ил}окси)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино)тиофен-2-карбоксилат, 4-[(2-{[4-бромфенил]амино}-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]-N-(3R,5R)-5-[(метилокси)метил]пирролидин-3-ил}пиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[4-бромфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид, N-метил-4-[(1-метил-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[4-бромфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-этилпиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[4-бромфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[4-бромфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[4-бромфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2-карбоксамид, N-(4-бромфенил)-1-метил-5-[(2-{(пирролидин-1-илкарбонил)пиридин-4-ил}окси)-1Н-бензимидазол-2-амин, этил-(3R)-3-(метилокси)-4-[(4-{[2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-ил}карбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилат, 4-[(2-{[4-бромфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[2-(диметиламино)этил]пиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[4-бромфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)пиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[4-бромфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[4-бромфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(пиперидин-4-илметил)пиридин-2-карбоксамид, 5-[(2-{[3-аминопирролидин-1-ил]карбонил}пиридин-4-ил)окси]-N-(4-бромфенил)-1-метил-1Н-бензимидазол-2-амин, 4-[(2-{[4-бромфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[1-(дифенилметил)азетидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[4-бромфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-пиперидин-3-илпиридин-2-карбоксамид, 4-[(2-{[4-бромфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(1,3-тиазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид и 4-[(2-{[4-бромфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]пиридин-2-карбоксамид, (4-{2-{[4-бромфенил]амино}бензотиазол-5-илокси})-(2-пири-

дил))-N-метилкарбоксамид, (4-{2-[(4-бромфенил)амино]бензоксазол-5-илокси}-(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид и другие иллюстративные соединения, указанные в примерах.

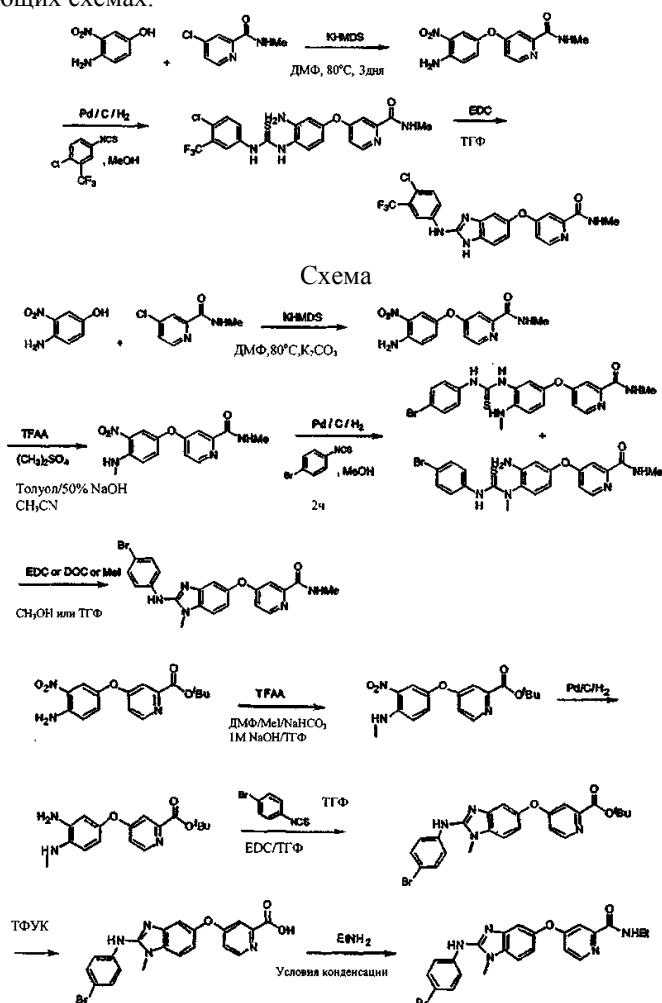
В других аспектах, настоящее изобретение относится к способам получения соединений формул I, II, III, IV и V и промежуточным соединениям их синтеза, используемым в данных способах.

Соединения по изобретению включают асимметрически замещенные атомы углерода. Такие асимметрически замещенные атомы углерода могут приводить к соединениям по изобретению, включающим смеси стереоизомеров за счет конкретного асимметрически замещенного атома углерода или единственный стереоизомер. В результате настоящее изобретение включает рацемические смеси, смеси диастереомеров, а также отдельные диастереомеры соединений по изобретению. Термины «S» и «R» конфигурация, как они использованы в данном описании, определены правилами ИЮПАК 1974 г., "IUPAC RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY", Pure Appl. Chem. 45: 13-30 (1976). Термины α и β используются для указания положений кольца в циклических соединениях. Термин « α -сторона упоминаемой плоскости» относится к стороне, на которой располагается предпочтительный заместитель, имеющий наименьшее пронумерованное положение. Те заместители, которые располагаются на противоположной стороне упоминаемой плоскости обозначены дескриптором β . Следует отметить, что данное применение отличается от такового для циклических исходных стереосоединений, в которых обозначение « α » означает «ниже плоскости» и указывает на абсолютную конфигурацию. Термины α - и β -конфигурации, как они использованы в данном описании, определены в параграфе 203, приложения IV (1987) Индексного указателя CHEMICAL ABSTRACTS [CHEMICAL ABSTRACTS INDEX GUIDE-APPENDIX IV (1987), параграф 203].

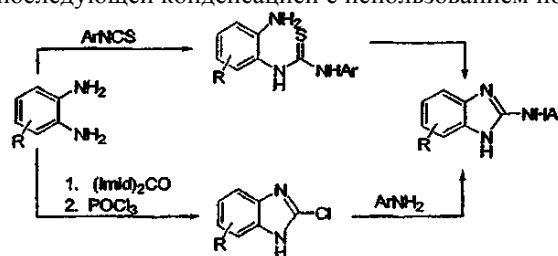
Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений по изобретению и к синтетическим промежуточным соединениям, используемым в таких способах, как подробно описано ниже.

Методы синтеза

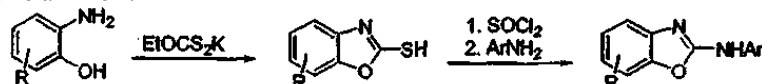
Соединения по изобретению, содержащие бензимидазольное ядро, могут быть получены с использованием ряда способов, известных специалистам в данной области. В одном способе, подходящим образом функционализированные диамины могут быть соединены с различными тиоизоцианатами с образованием промежуточных тиомочевин. Циклизация с образованием бензимидазольного фрагмента может быть осуществлена при известных условиях, например, при обработке карбодиимидами или алкилгалогенидами, как на следующих схемах.



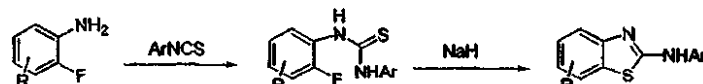
Альтернативно, диамины можно последовательно подвергать взаимодействию с карбонилдимиазолом и хлоридом фосфора с последующей конденсацией с использованием подходящего амина.



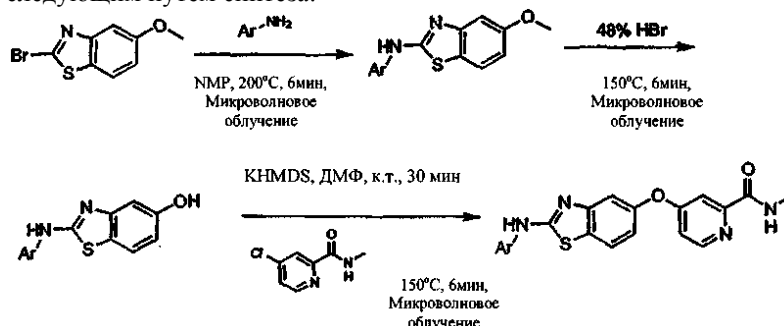
Соединения, содержащие структуру оксазола, могут быть получены аналогичным образом в соответствии с вышеуказанными способами и в соответствии с другими известными способами. Naviv и др. (J. Med. Chem. 1988, 31: 1719) описали способ сборки оксазольных ядер, в котором гидроксанилин обрабатывают этилксантаном калия. Полученный сульфурилсодержащий бензоксазол затем может быть хлорирован и связан с амином.



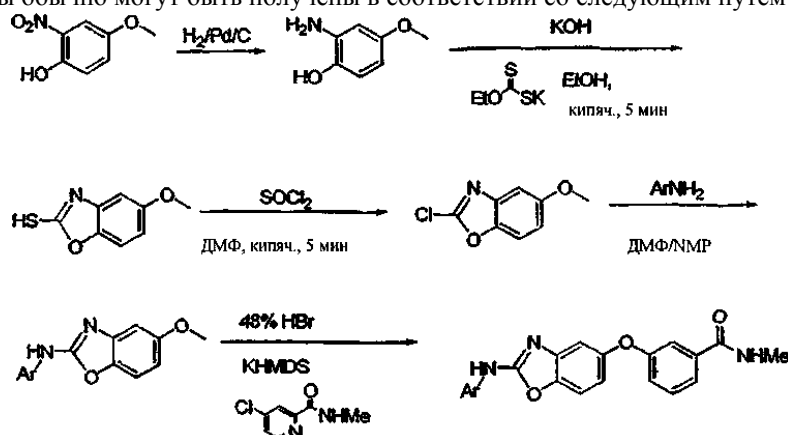
Соединения, содержащие бензотиазольное ядро, также могут быть получены в соответствии с известными способами. Орто-галогентиоизоцианат может быть подвергнут взаимодействию с амином с образованием тиомочевины. Затем восстановление с использованием NaH приводит к образованию тиазольного кольца.



Бензотиазолы обычно могут быть замещены в соответствии с настоящим изобретением, например, в соответствии со следующим путем синтеза:



Бензоксазолы обычно могут быть получены в соответствии со следующим путем синтеза



Соединения по изобретению могут использоваться *in vitro* или *in vivo* для ингибирования роста раковых клеток. Соединения могут использоваться сами по себе или в композициях вместе с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом. Подходящие фармацевтически приемлемые носители или эксципиенты включают, например, агенты переработки и модификаторы и усилители доставки лекарственных средств, такие как, например, фосфат кальция, стеарат магния, тальк, моносахариды, дисахариды, крахмал, желатин, целлюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, декстроза, гидроксипропил- β -циклодекстрин, поливинилпирролидинон, низкоплавкие воски, ионообменные смолы и тому подобные, а также комбинации любых двух или больше из них. Другие подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты описаны в «Remington's Pharmaceutical Sciences», Mack Pub. Co., New

Jersey (1991), включенной в данное описание путем ссылки.

Эффективные количества соединений по изобретению обычно включают любое количество, достаточное для ингибирования активности Raf, обнаруживаемого с помощью любого из описанных в данном описании анализов, с помощью других анализов активности Raf-киназы, известными специалистам в данной области или путем обнаружения ингибирования или облегчения симптомов рака.

Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалами носителя для получения единичной препаративной лекарственной формы, будет изменяться в зависимости от подвергаемого лечению хозяина и конкретного пути введения. Однако следует понимать, что конкретный уровень дозировки для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретных используемых соединений, возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, питания, времени введения, пути введения, скорость выведения, комбинации лекарственных средств и серьезности конкретного заболевания, подвергаемого лечению. Терапевтически эффективное количество для данной ситуации легко может быть определено обычным экспериментом и находится в пределах компетенции обычного лечащего врача.

В целях настоящего изобретения терапевтически эффективная доза обычно будет представлять собой общую дневную дозу, вводимую субъекту в виде разовой или разделенных доз, которые могут, например, составлять количества от 0,001 до 1000 мг/кг веса тела ежедневно и более предпочтительно от 1,0 до 30 мг/кг веса тела ежедневно. Композиции единичной дозировки могут содержать такие количества в виде их подмножеств для получения дневной дозы.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить орально, парентеально, сублингвально, путем аэрозольного или ингаляционного распыления, ректально или наружным образом в виде препаративных единичных лекарственных препаратов, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и носители, по желанию. Применение наружных препаратов также может включать чрескожное введение в виде чрескожных пластырей или ионофорных устройств. Термин «парентеральный», как он использован в данном описании, включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, внутриволовые инъекции или методы инфузии.

Инъекционные препараты, например, стерильные инъекционные водные и масляные суспензии, могут быть получены в соответствии с известными способами с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильные инъекционные препараты также могут представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-пропандиоле. Приемлемые носители и растворители, которые можно использовать, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. С данной целью могут использоваться любые успокаивающие нелетучие масла, включая синтетические моно- и диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при получении инъекционных препаратов.

Суппозитории для ректального введения лекарственного средства могут быть получены путем смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим эксципиентом, таким как масло какао и полиэтиленгликоли, которые являются твердыми при обычной температуре, но жидкими при ректальной температуре, и, следовательно, расплавляются в прямой кишке и высвобождают лекарственное средство.

Твердые препаративные лекарственные формы могут включать капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых препаративных лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие препаративные лекарственные формы также могут включать, как в обычной практике, дополнительные вещества, отличающиеся от инертных разбавителей, например, лубриканты, такие как стеарат магния. В случае капсул, таблеток и пилюль препаративные лекарственные формы могут также включать буферные агенты. Таблетки и пилюли дополнительно могут быть получены с покрытием, растворимым в кишечнике.

Жидкие препаративные лекарственные формы для перорального введения могут включать фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как вода. Такие композиции могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, циклодекстрины и подсластители, придающие вкус агенты и ароматизаторы.

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить в виде липосом. Как известно в данной области, липосомы обычно получают в виде фосфолипидов или других липидных веществ. Липосомы образуются посредством моно- или многослойных гидратированных жидких кристаллов, которые диспергированы в водной среде. Можно использовать любой нетоксичный, физиологически приемлемый и метаболизируемый липид, способный образовывать липосомы. Настоящие композиции в виде липосом могут содержать, в дополнение к соединению по настоящему изобретению, стабилизаторы, консерванты, эксципиенты и тому подобное. Предпочтительными липидами являются фосфолипиды и фосфатидилхолины (лецитины), как природные, так и синтетические. Способы образования липосом

известны в данной области. Смотри, например, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. W., p. 33 et seq. (1976).

Хотя соединения по изобретению можно вводить в виде единственного фармацевтического агента, их также можно использовать в сочетании с одним или несколькими другими агентами, применяемыми при лечении рака. Иллюстративные агенты, используемые в сочетании с соединениями по изобретению для лечения рака, включают, например, иринотекан, топотекан, гемцитабин, 5-фторурацил, лейковорин, карбоплатин, цисплатин, таксаны, тезацитабин, циклофосфамид, алкалоиды винка, иматиниб (глиевек), антрациклины, ритуксимаб, трастузумаб, а также другие противораковые химиотерапевтические агенты.

Вышеуказанные соединения для использования в комбинации с соединениями по изобретению будут использоваться в терапевтических количествах, как указано в Physicians' Desk Reference (PDR), 47 издание (1993), включенном в данное описание путем ссылки, или в таких терапевтически полезных количествах, которые известны обычному специалисту в данной области.

Соединения по изобретению и другие противораковые агенты можно вводить в рекомендованных максимальных клинических дозах или в более низких дозах. Уровни дозировки активных соединений в композициях по изобретению могут изменяться таким образом, чтобы получать желаемую терапевтическую ответную реакцию в зависимости от пути введения, серьезности заболевания и ответной реакции пациента. Комбинация может вводиться в виде отдельных композиций или в единой препаративной лекарственной форме, содержащей оба агента. При введении в виде комбинации, терапевтические агенты могут быть введены в состав рецептов в виде отдельных композиций, которые вводят в одно и то же время или в различные моменты времени, или терапевтические агенты можно вводить в виде единственной композиции.

Антиэстрогены, такие как тамоксифен, ингибируют рост рака молочной железы, индуцируя остановку клеточного цикла, что требует действия ингибитора клеточного цикла p27Kip. Недавно было показано, что активация пути Ras-Raf-MAP киназы изменяет статус фосфорилирования p27Kip так, что ингибирующая активность при остановке клеточного цикла ослабляется, внося вклад в антиэстрогенную резистентность (Dopovan и др., *J. Biol. Chem.* 276: 40838, 2001). Как сообщалось Dopovan и др., ингибирование MAPK передачи сигнала путем обработки ингибитором MEK изменяет статус фосфорилирования p27 в гормонально невосприимчивых клеточных линиях рака молочной железы и при этом восстанавливает гормональную чувствительность. Соответственно, в одном аспекте соединения формул (I), (II), (III), (IV) и (V) можно использовать для лечения гормонально зависимых видов рака, таких как рак молочной железы и предстательной железы, для инвертирования гормональной устойчивости, обычно наблюдаемой при таких видах рака при лечении обычными противораковыми агентами.

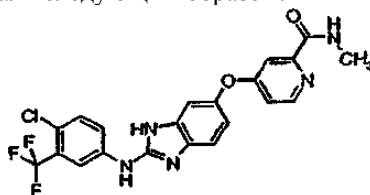
В гематологических видах рака, таких как хронический миелогенный лейкоз (CML), транслокация хромосом ответственна за основополагающие активированные тирозинкиназы BCR-Ab1. Пораженные заболеванием пациенты проявляют ответную реакцию на глиевек (Gleevec), ингибитор тирозинкиназы, имеющий небольшую молекулу, в результате ингибирования активности киназы Ab1. Однако многие пациенты с заболеванием на развитой стадии первоначально проявляют ответную реакцию на глиевек, но затем позднее наблюдается рецидив вследствие резистентно вызванных мутаций в домене Ab1. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что BCR-Abl использует путь Raf-киназы, чтобы добиться своего действия. В дополнение, ингибирование более чем одной киназы в данном пути обеспечивает дополнительную защиту против резистентно вызванных мутаций. Соответственно, в другом аспекте изобретения, соединения формул (I), (II), (III), (IV) и (V) используются в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным агентом, таким как глиевек, для лечения гематологических видов рака, таких как хронический миелогенный лейкоз (CML), для инвертирования или предотвращения возникновения резистентности к по меньшей мере одному дополнительному агенту.

Настоящее изобретение будет более понятно с ссылкой на следующие примеры, которые приведены для иллюстрации и не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

Иллюстративные боковые цепи для применения в соединениях следующих примеров обычно могут быть получены в соответствии со следующими способами.

Пример 1. Синтез 4-[(2-{[4-хлор-3-(трифторметилфенил)]амино}-1H-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамида.

Соединение 4-[(2-{[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамида синтезировали следующим образом.



Стадия 1. Синтез 4-[(4-амино-3-нитрофенил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамида.

Смесь, содержащую 4-амино-3-нитрофенол (1 экв.) и бис(триметилсилил)амид калия (2 экв.) пере-

мешивали в диметилформамиде в течение 2 ч при комнатной температуре. К данной смеси добавляли (4-хлор(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид (1 экв.) и карбонат калия (1,2 экв.) и перемешивали при 90°C в течение 3 дней. Реакционную смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором соли, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая коричневое твердое вещество. Очистка на силикагеле (2% триэтиламин/50% этилацетат в гексане) давала 4-[(4-амино-3-нитрофенил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид в виде оранжевого твердого вещества. Продукт имел удовлетворительный спектр ЯМР. ВЭЖХ, 3,39 мин; Масс-спектр: $MH^+=289$.

Стадия 2. Синтез 4-[(3,4-диаминофенил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамида.

Смесь, содержащую 4-(3-амино-4-нитрофенокси)(2-пиридил)-N- в метаноле и каталитическое количество 10% Pd/C гидрировали до исчезновения желтой окраски, получая амин. ВЭЖХ, 2,5 мин; Масс-спектр: $MH^+=259$.

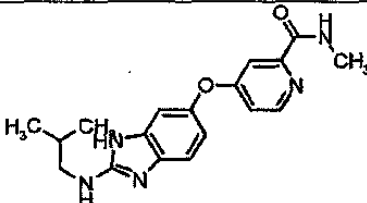
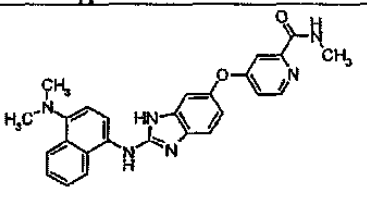
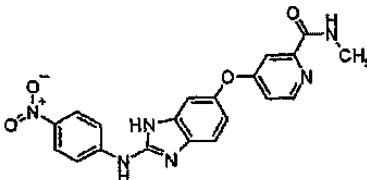
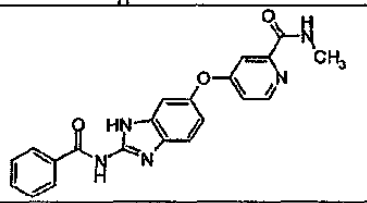
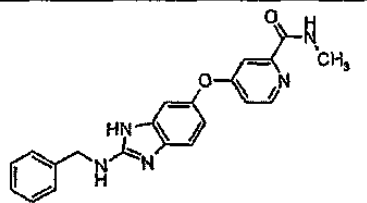
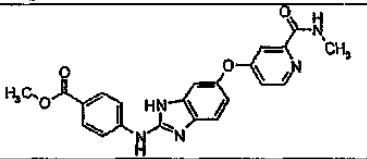
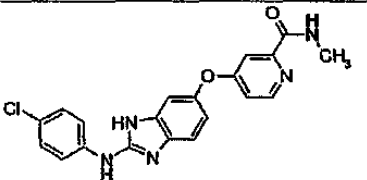
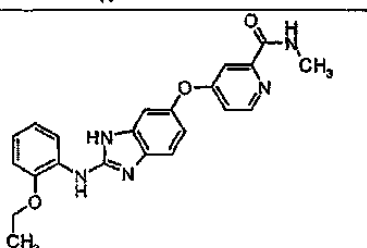
Стадия 3. Синтез 4-[(2-{[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамида.

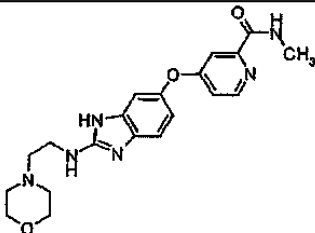
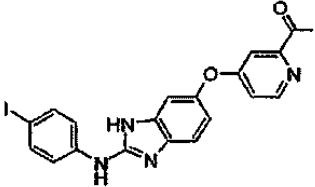
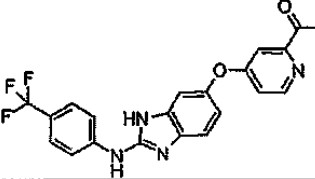
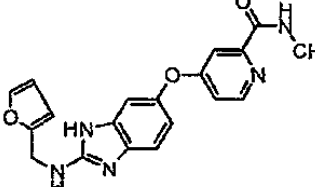
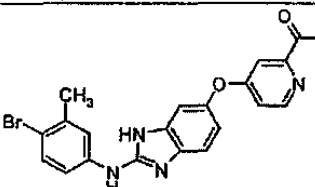
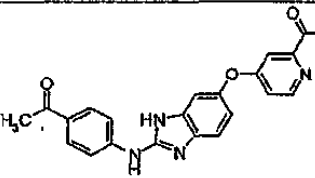
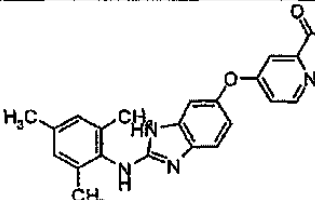
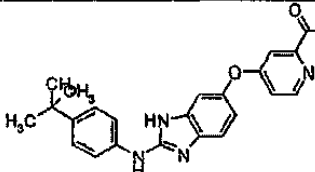
Смесь, содержащую 4-[(3,4-диаминофенил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид (1 экв.) и 4-хлор-3-(трифторметил)бензолдизотиоцианат (1 экв.) в тетрагидрофуране перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, получая соответствующую тиомочевину. К полученной смеси добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (2 экв.) и смесь перемешивали дополнительно в течение 10 ч. Смесь концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили. Очистка с помощью ВЭЖХ давала 4-[(2-{[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-6-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид. Масс-спектр: $MH^+=462$.

Примеры 2-108. Соединения, представленные в следующей табл. 1 (примеры 2-108), были получены с использованием способа, описанного в примере 1.

Таблица 1

Пример	Структура	Название	MH^+
2		4-((2-((3-хлорфенил)амино)-1H-бензимидазол-6-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	394
3		4-((2-((4-бромфенил)амино)-1H-бензимидазол-6-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	440
4		4-((2-((3-хлор-4-фторфенил)амино)-1H-бензимидазол-6-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	412
5		N-метил-4-((2-((фениламино)-1H-бензимидазол-6-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	360
6		4-((2-((4-бром-2-(трифторметил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-6-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	508

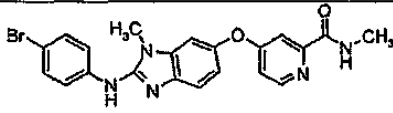
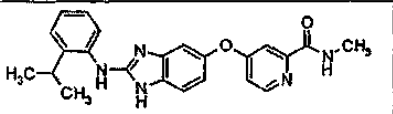
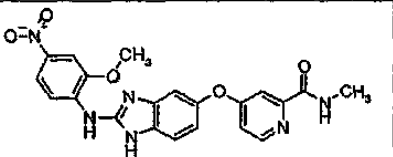
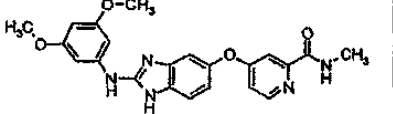
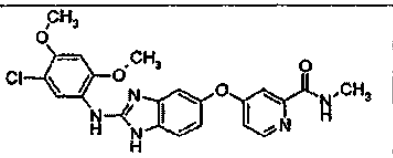
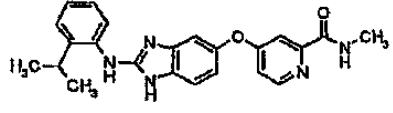
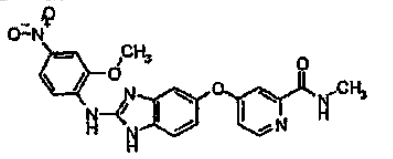
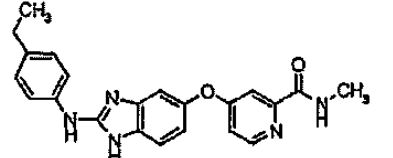
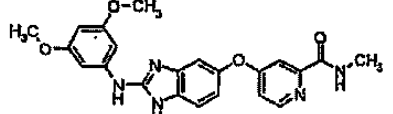
7		N-метил-4-((2-((2-метилпропил)амино)-1H-бензимидазол-6-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	340
8		4-((2-((4-(диметиламино)нафталин-1-ил)амино)-1H-бензимидазол-6-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	453
9		N-метил-4-((2-((4-нитрофенил)амино)-1H-бензимидазол-6-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	405
10		N-метил-4-((2-((фенилкарбонил)амино)-1H-бензимидазол-6-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	388
11		N-метил-4-((2-((фенилметил)амино)-1H-бензимидазол-6-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	374
12		метил 4-((6-((2-((метиламино)карбонил)пиридин-4-ил)окси)-1H-бензимидазол-2-ил)амино)бензоат	418
13		4-((2-((4-хлорфенил)амино)-1H-бензимидазол-6-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	394
14		4-((2-((2-этилокси)фенил)амино)-1H-бензимидазол-6-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	404

15		N-метил-4-((2-[(2-морфолин-4-илэтил)амино]-1H-бензимидазол-6-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	397
16		4-((2-[(4-йодфенил)амино]-1H-бензимидазол-6-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	486
17		N-метил-4-[(2-[(4-(трифторметил)фенил)амино]-1H-бензимидазол-6-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	428
18		4-((2-[(фуран-2-илметил)амино]-1H-бензимидазол-6-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	364
19		4-((2-[(4-бром-3-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-6-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	453
20		4-((2-[(4-ацетилфенил)амино]-1H-бензимидазол-6-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	402
21		N-метил-4-((2-[(2,4,6-триметилфенил)амино]-1H-бензимидазол-6-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	402
22		4-[(2-[(4-(1,1-диметилэтил)фенил)амино]-1H-бензимидазол-N-метилпиридин-2-карбоксамид	416

23		4-((2-((2-бромфенил)амино)-1H-бензимидазол-6-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	440
24		4-((2-((3-бромфенил)амино)-1H-бензимидазол-6-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	440
25		4-((2-((2-хлорфенил)амино)-1H-бензимидазол-6-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	394
26		метил 3-((6-((2-[(метиламино)карбонил]пиридин-4-ил)окси)-1H-бензимидазол-2-ил)амино)тиофен-2-карбоксилат	424
27		4-((2-((4-бромфенил)амино)-1H-бензимидазол-6-ил)окси)-N-((3R, 5R)-5-[(метилокси)метил]пирролидин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид	539
28		(4-((2-((2,4-дифторфенил)амино)бензимидазол-5-илокси)(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	395, 3
29		(4-((2-((2,5-дифторфенил)амино)бензимидазол-5-илокси)(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	395, 3
30		N-метил [4-((2-((2-(трифторметил)фенил)амино)бензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)] карбоксамид	427, 3

31		(4-{2-[(3,4-дихлорфенил)амино]-бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	428,2
32		N-метил (4-{2-[(2-метилтиофенил)амино]бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил)) карбоксамид	405,4
33		N-метил (4-{2-[(4-метилтиофенил)амино]бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил)) карбоксамид	405,4
34		(4-{2-[(2-метоксифенил)амино]бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	389,4
35		(4-{2-[(2-фторфенил)амино]бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	377,3
36		N-метил (4-{2-[(4-сульфамоилфенил)амино]бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил)) карбоксамид	438,4
37		N-метил [4-(2-[(2-(трифторметокси)фенил)амино]-бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил)] карбоксамид	443,3
38		(4-{2-[(3,4-диметоксифенил)амино]бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	419,4
39		[4-(2-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]амино}бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	445,3
40		(4-{2-[(2,4-дихлорфенил)амино]бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	428,2

41		N-метил [4-(2-{[3-(трифторметил)фенил]амино}бензимидазол-5-илокси) (2-пиридил)] карбоксамид	427, 3
42		(4-{2-[(3-метоксифенил)амино]бензимидазол-5-илокси} (2-пиридил)) -N-метилкарбоксамид	389, 4
43		N-метил (4-{2-[(2-фенилфенил)амино]бензимидазол-5-илокси} (2-пиридил)) карбоксамид	435, 4
44		[4-(2-{[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]амино}бензимидазол-5-илокси) (2-пиридил)] -N-метилкарбоксамид	461, 8
45		(4-{2-[(2,5-диметоксифенил)амино]бензимидазол-5-илокси} (2-пиридил)) -N-метилкарбоксамид	419, 4
46		(4-{2-[(3,5-дифторфенил)амино]бензимидазол-5-илокси} (2-пиридил)) -N-метилкарбоксамид	395, 3
47		(4-{2-[(2-этилфенил)амино]бензимидазол-5-илокси} (2-пиридил)) -N-метилкарбоксамид	387, 4
48		(4-{2-[(3,5-дифторфенил)амино]бензимидазол-5-илокси} (2-пиридил)) -N-метилкарбоксамид	395, 4
49		[4-(2-{[3,5-бис(трифторметил)фенил]амино}бензимидазол-5-илокси) (2-пиридил)] -N-метилкарбоксамид	495, 4
50		(4-{2-[(2-метокси-5-метилфенил)амино]бензимидазол-5-илокси} (2-пиридил)) -N-метилкарбоксамид	403, 4

51		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-6-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	452, 3
52		N-метил [4-(2-{2-(метилэтил)фенил}амино)бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил)] карбоксамид	401, 4
53		(4-{2-[(2-метокси-4-нитрофенил)амино]бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	434, 4
54		(4-{2-[(3,5-диметоксифенил)амино]бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	420, 1
55		(4-{2-[(5-хлор-2,4-диметоксифенил)амино]бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	454, 1
56		N-метил-4-[(2-{2-(1-метилэтил)фенил}амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	402, 5
57		N-метил-4-[(2-{2-(метилокси)-4-нитрофенил}амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	435, 4
58		4-((2-[(4-этилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	388, 4
59		4-[(2-{[3,5-бис(метилокси)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	420, 4

60		4-[(2-[(5-хлор-2,4-бис (метилокси) фенил) амино]-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	454,9
61		4-[(2-[(4-циклогексилфенил) амино]-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	442,5
62		4-[(2-[(3,4-дифторфенил) амино]-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	396,4
63		4-[(2-[(3,4-диметилфенил) амино]-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	388,4
64		4-[(2-[(4-бром-3-хлорфенил) амино]-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	473,7
65		4-[(2-[(4-бутилфенил) амино]-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	416,5
66		N-метил-4-[(2-[(4-(1-метилэтил) фенил) амино]-1Н-бензимидазол-5-ил) окси] пиридин-2-карбоксамид	402,5
67		4-[(2-[(2,6-дихлорфенил) амино]-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	429,3

68		N-метил-4-[(2-{[4-(фенилокси)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	452,5
69		4-[(2-{[3,5-диметилфенил]амино}-1H-бензимидазол-5-N-метилпиридин-2-карбоксамид	388,4
70		4-[(2-{[4-(диэтиламино)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	431,5
71		2-[(4-хлор-2-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	408,9
72		4-[(2-{[4-бром-2-хлорфенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	473,7
73		4-[(2-{[2-бром-4-(1-метилэтил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	481,4
74		4-[(2-{[2-хлор-4-метилфенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	408,9
75		4-[(2-{[2-бром-4-метилфенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	453,3

76		4-[(2-{[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	462,8
77		4-[(2-{[2-(4-хлор-2-фторфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	412,8
78		4-[(2-{[2-(2,3-дигидро-1H-инден-5-иламино)-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	400,5
79		4-[(2-{[2-(2,5-диметилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	388,4
80		4-[(2-{[2-(4-фтор-2-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	392,4
81		N-метил-4-[(2-{[2-(2,3,5-трифторфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	414,4
82		4-[(2-{[2-(2-хлор-5-фторфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	412,8
83		4-[(2-{[2-(4-бром-3-фторфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	457,3

84		4-[(2-{[3-(1,1- диметилэтил)фенил] амино}-1H-бензимидазол- 5-ил)окси]-N- метилпиридин-2- карбоксамид	416,5
85		4-[(2-{[2,4- дибромфенил]амино}-1H- бензимидазол-5- ил)окси]-N- метилпиридин-2- карбоксамид	518,2
86		4-[(2-{[3-хлор-4- фторфенил]амино}-1H- бензимидазол-5-ил)- окси]-N-метилпиридин-2- карбоксамид	412,8
87		4-[(2-{[4-бром-2- (трифторметил)фенил] амино}-1H-бензимидазол- 5-ил)окси]-N- метилпиридин-2- карбоксамид	507,3
88		4-[(2-{[2,5- дихлорфенил]амино}-1H- бензимидазол-5- ил)окси]-N- метилпиридин-2- карбоксамид	429,3
89		N-метил-4-{[2-{[4- (трифторметил)окси] фенил]амино}-1H- бензимидазол-5- ил]окси}пиридин-2- карбоксамид	444,4
90		(4-{[2-{[1,3- бензодиоксол-5-ил- амино]-1H-бензимидазол- 5-ил]окси}-N- метилпиридин-2- карбоксамид	404,4
91		4-[(2-{[3-хлор-4- метилфенил]амино}-1H- бензимидазол-5- ил)окси]-N- метилпиридин-2- карбоксамид	408,9

92		4-((2-((4-хлор-3-метилфенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	408,9
93		4-((2-((3-хлор-4-(трифторметил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	462,8
94		4-((2-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	446,4
95		4-((2-((4-хлор-3-фторфенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	412,8
96		4-((2-((4-бром-2-(трифторметил)окси)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	523,3
97		N-метил-4-((2-((3-(метилтио)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	406,5
98		N-метил-4-((2-((4-(метилокси)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	390,4
99		4-((2-((3-этилфенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	388,4

100		N-метил-4-{{2-({4- [(трифторметил) тио] фенил} амино) -1H- бензимидазол-5- ил} окси} пиридин-2- карбоксамид	460, 4
101		4-({2- [(4- фторфенил) амино] -1H- бензимидазол-5- ил} окси) -N- метилпиридин-2- карбоксамид	378, 4
102		N-метил-4-{{2-({3- [(трифторметил) тио] фенил} амино) -1H- бензимидазол-5- ил} окси} пиридин-2- карбоксамид	460, 4
103		N-метил-4-{{2-({4- метил-3- (трифторметил) фенил} амино} -1H-бензимидазол- 5-ил} окси} пиридин-2- карбоксамид	442, 4
104		4-({2- [(4-бром-2- фторфенил) амино] -1H- бензимидазол-5- ил} окси) -N- метилпиридин-2- карбоксамид	457, 3
105		4-{{2-({5-хлор-2- (метилокси) фенил} амино} -1H-бензимидазол-5- ил} окси) -N- метилпиридин-2- карбоксамид	424, 9
106		N-метил-4-{{2-({4- (метилокси) -1, 1'- бифенил-3-ил} амино) -1H- бензимидазол-5- ил} окси} пиридин-2- карбоксамид	466, 5
107		4-({2- [(3- фторфенил) амино] -1H- бензимидазол-5- ил} окси) -N- метилпиридин-2- карбоксамид	378, 4
108		4-{{2-({3-бром-4- [(трифторметил) окси] фенил} амино) -1H- бензимидазол-5-ил} окси) - N-метилпиридин-2- карбоксамид	523, 3

Пример 109. Синтез (4-{2-[(4-бромфенил)амино]бензотиазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид.

Стадия 1. Синтез 2-бром-5-метоксибензотиазола.

Раствор брома (3,6 экв.) в хлороформе (0,75 М) добавляли по каплям в течение 1 ч к перемешиваемой суспензии 5-метокси-2-меркаптобензотиазола (1 экв.) в хлороформе при 0°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего медленно добавляли ее в воду и перемешивали дополнительно в течение 20 мин. Смесь фильтровали, удаляя кремовое твердое вещество. Органическую фазу сушили и упаривали, получая в остатке коричневое твердое вещество. Коричневое твердое вещество растворяли в простом эфире и фильтровали. Остаток промывали эфиром, фильтрат и промывные жидкости объединяли, упари-

вали и хроматографировали (4:1 гексаны и этилацетат), получая указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества. Масс-спектр: $MH^+=244$.

Стадия 2. Синтез (4-бромфенил)(5-метоксибензотиазол-2-ил)амин.

Смесь, содержащую 2-бром-5-метоксибензотиазол (1 экв.), 4-броманилин (2 экв.) и диизопропилэтиламин подвергали микроволновому облучению в NMP при 220°C. Полученную смесь концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили. Очистка на силикагеле давала целевой продукт. Масс-спектр: $MH^+=335$.

Стадия 3. Синтез 2-[(4-бромфенил)амино]бензотиазол-5-ола.

Смесь (4-бромфенил)(5-метоксибензотиазол-2-ил)амин и бромисто-водородной кислоты (48%) подвергали микроволновому облучению при 150°C в течение 6 мин, получая целевой продукт. Масс-спектр: $MH^+=321$.

Стадия 4. Синтез (4-{2-[(4-бромфенил)амино]бензотиазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамида.

Смесь, содержащую 2-[(4-бромфенил)амино]бензотиазол-5-ол (1 экв.), бис(триметилсилил)амид калия (4 экв.), перемешивали в диметилформамиде в течение 30 мин при комнатной температуре. К данной смеси добавляли 4-хлор(2-пиридил)-N-метилкарбоксамида (1 экв.) и карбонат калия (1,2 экв.) и подвергали микроволновому облучению в течение 6 мин при 150°C. Реакционную смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором соли, сушили, фильтровали и концентрировали. Очистка с использованием препаративной жидкостной хроматографии (ЖХ) давала целевой продукт. Масс-спектр: $MH^+=455$.

Каждый из примеров 110-119, представленных в следующей табл. 2, синтезировали в соответствии со способом, описанным в примере 109.

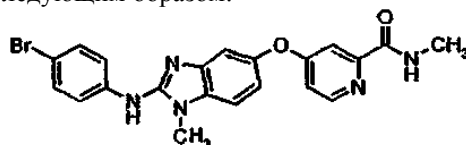
Таблица 2

Пример	Структура	Название	MH^+
110		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]бензотиазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамида	455
111		(4-{2-[(4-хлорфенил)амино]бензотиазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамида	411, 1
112		N-метил (4-{2-[(4-метилфенил)амино]бензотиазол-5-илокси}(2-пиридил)) карбоксамида	391, 1
113		N-метил [4-(2-{[4-(трифторметокси)фенил]амино}бензотиазол-5-илокси)(2-пиридил)] карбоксамида	461, 1
114		(4-{2-[(4-бутилфенил)амино]бензотиазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамида	433, 2

115		N-метил [4-(2-([4-(метилэтил)фенил]амино)бензотиазол-5-илокси) (2-пиридил) карбоксамид	419,2
116		(4-((2-((3,4-дихлорфенил)амино)бензотиазол-5-илокси) (2-пиридил)))-N-метилкарбоксамид	445
117		(4-((2-((4-бромфенил)амино)бензотиазол-5-илокси) (2-пиридил)))-N-(2-морфолин-4-илэтил) карбоксамид	554,1
118		N-((3R) пирролидин-3-ил) (4-((2-((4-бромфенил)амино)бензотиазол-5-илокси) (2-пиридил)) карбоксамид	510
119		N-((3R, 5R)-5-(метоксиметил) пирролидин-3-ил) (4-((2-((4-бромфенил)амино)бензотиазол-5-илокси) (2-пиридил)) карбоксамид	554,1

Пример 120а. Синтез 4-((2-((4-бромфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид.

Соединение - 4-((2-((4-бромфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид, синтезировали следующим образом:



Стадия 1. Синтез 4-[[3-амино-4-(метиламино)фенил]окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид.

Раствор 4-[(4-амино-3-нитрофенил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид (1 экв.) в хлористом метиле обрабатывали трифторуксусным ангидридом (1 экв.) и перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли и промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили и упаривали. Масс-спектр: $\text{MH}^+ = 385,2$.

К раствору трифторацетамида (1 экв.) в смеси толуола, ацетонитрила и раствора гидроксида натрия (50%) добавляли хлорид бензилтриметиламмония (1 экв.) и диметилсульфат (1,2 экв.). Двухфазную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и упаривали. Смесь помещали в этилацетат, промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью гексаны и этилацетат в соотношении 1:1, затем 2% триэтиламин в смеси гексаны и этилацетат в соотношении 1:1, получая N-метил-4-[[4-(метиламино)-3-нитрофенил]окси]пиридин-2-карбоксамид в виде красновато-оранжевого твердого вещества. Масс-спектр: $\text{MH}^+ = 303,1$.

Раствор нитрометиланилина в метаноле обрабатывали 5% палладием-на-угле и перемешивали в атмосфере водорода в течение 15 мин (до исчезновения желтой окраски) при комнатной температуре. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая 0,36 г диамина 4-[[3-амино-4-(метиламино)фенил]окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид. Масс-спектр: $\text{MH}^+ = 273,3$.

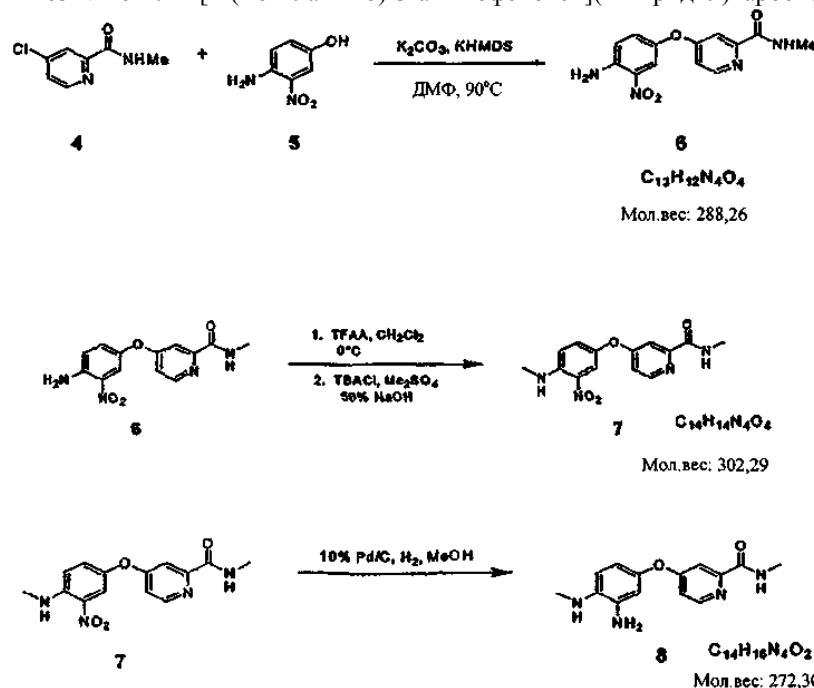
Стадия 2. Синтез 4-((2-((4-бромфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид.

Раствор диамина 4-[[3-амино-4-(метиламино)фенил]окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид (1 экв.) в метаноле обрабатывали 4-бромфенилизотиоцианатом (1 экв.) и перемешивали при 60-65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли йодистый метил (1 экв.) и перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали, помещали в этилацетат и промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили и упари-

вали при пониженном давлении. Колоночная хроматография с использованием градиентной системы растворителей гексаны и этилацетат и или хлористый метилен и ацетон в соотношении 1:1 или 5% метанол в хлористом метиле давала продукт в виде не совсем белого порошка. Масс-спектр: $MH^+ = 452,3$.

Пример 120b. Альтернативный синтез 4-(2-[4-бромфениламино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамида.

Стадия 1. Синтез N-метил 4-[4-(метиламино)-3-аминофенокси](2-пиридил)карбоксамида.



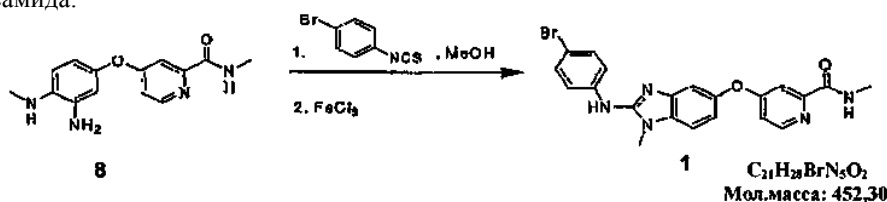
Смесь, содержащую 4-амино-3-нитрофенол 5 (1,0 г, 6,4 ммоль), бис(триметилсилил)амид калия (2,58 г, 12,8 ммоль) перемешивали в ДМФ (50 мл) в течение 2 ч при комнатной температуре. К данной смеси добавляли (4-хлор(2-пиридил))-N-метилкарбоксамида 4 (1,09 г, 6,4 ммоль) и карбонат калия (0,5 г, 7,6 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором соли (2×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая коричневое твердое вещество. Очистка на силикагеле с использованием 2% триэтиламина в 50% этилацетат в гексане давала 1,3 г (выход, 72%) [4-(4-амино-3-нитрофенокси)(2-пиридил)]-N-метилкарбоксамида 6 в виде оранжевого твердого вещества: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,40 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,99 (ушир. с, 1H), 7,90 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J=2,7, 9,0$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=0,7, 2,5, 5,6$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,18 (ушир. с, 2 H), 3,00 (д, $J=5,1$ Гц, 3H); т.пл. 208-210 °C разл.; ЖХ-Масс-спектр m/z 289,2 (MH^+), $t_R = 1,92$ мин.

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 500 мл, оборудованную механической мешалкой, загружали нитроанилин 6 (10,0 г, 34,8 ммоль) и CH_2Cl_2 (175 мл). Полученную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли TFAA (9,5 мл, 14,1 г, 67,0 ммоль) в течение 16 ч, давая возможность нагреваться охлаждающей бане. После того, как по данным ТСХ реакция завершалась, добавляли TBACl (5,2 г, 17,5 ммоль) и диметилсульфат (6,7 мл, 8,9 г, 70,0 ммоль) с последующим добавлением 50% водного раствора NaOH (140 мл). Полученную реакционную смесь охлаждали с помощью ледяной бани, и интенсивно перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем выливали в ледяную воду и полученные фазы распределяли и разделяли. Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (3×100 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (2×100 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали перекристаллизацией (1:3 этанол-вода), получая 8,36 г (27,7 ммоль, 79%) 7 в виде мелких красных иголок: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,40 (дд, $J=0,5, 4,9$ Гц, 1H), 8,07 (ушир. д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,98 (ушир. с, 1H), 7,95 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=0,5, 2,9$ Гц, 1H), 7,27 (дд, $J=0,5, 2,9, 9,3$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J=2,7, 5,6$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,07 (д, $J=5,1$ МГц, 3 H), 3,00 (д, $J=5,1$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 166,6, 164,6, 152,6, 150,0, 144,8, 142,2, 130,6, 118,9, 115,5, 114,2, 109,7, 30,2, 26,4; т.пл. 164-166°C. ЖХ-Масс-спектр m/z 303,4 (MH^+), $t_R = 2,37$ мин.

Суспензию нитроанилина 7 (5,0 г, 16,5 ммоль) в метаноле продували N_2 в течение 20 мин, после чего добавляли 10% Pd/C (0,88 г, 0,8 ммоль). Реакционную смесь продували H_2 и выдерживали в атмосфере H_2 в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь продували N_2 и фильтровали через целит. Собранное твердое вещество промывали EtOAc (3×50 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали, получая 4,35 г (16,0 ммоль, 97%) не совсем белого твердого вещества 8: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,30 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,99 (ушир. с, 1H), 7,67 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,91

(дд, J= 2,5, 5,5 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=2,5, 8,5 Гц, 1H), 6,44 (д, J=2,5 Гц, 1H), 2,98 (д, J=5,2 Гц, 3 H), 2,86 (с, 3 H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 167,4, 164,9, 152,2, 149,6, 146,0, 136,6, 136,3, 114,0, 112,3, 112,0, 110,2, 109,0, 31,6, 26,5; т.пл. 153-156°C разл.; ЖХ-Масс-спектр m/z 273,3 (MH^+), t_R = 1,66 мин.

Стадия 2. Синтез (4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксиамида.



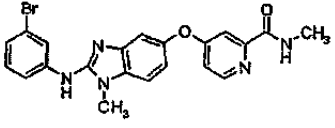
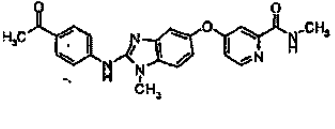
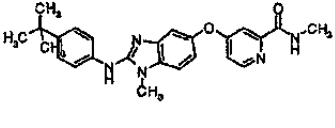
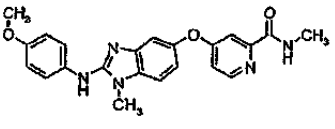
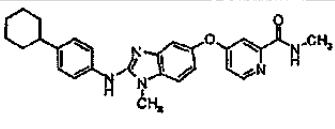
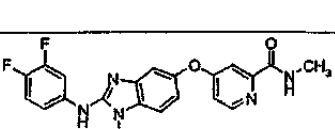
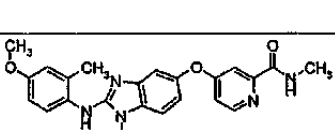
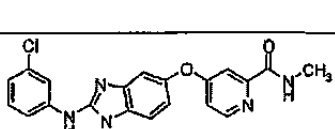
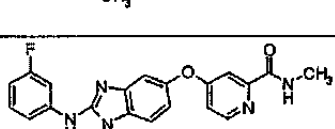
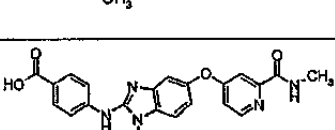
В круглодонную колбу емкостью 250 мл загружали 4-бромфенилизотиоцианат (2,17 г, 10,1 ммоль), диамин 8 (2,74 г, 10,1 ммоль) и MeOH (40 мл) и реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли хлорид трехвалентного железа (2,43 г, 15 ммоль) и полученную красную реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл) и фильтровали через целит. Слои разделяли и водную фазу нейтрализовали (pH=7) насыщенным раствором Na_2CO_3 . Полученную водную фазу экстрагировали EtOAc (100 мл) и смесь фильтровали через целит. Фазы разделяли и водную фазу опять экстрагировали и фильтровали. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (250 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали, получая коричневое твердое вещество. Неочищенный остаток очищали путем растирания в горячем толуоле, получая 2,22 г (4,95 ммоль, 49%) золотисто-коричневого твердого вещества 1: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,38 (д, J= 5,8 Гц, 1H), 8,07 (ушир. д, J=4,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,44 (видимый дд, J= 8,8, 20,6 Гц, 4H), 7,05 (м, 3 H), 6,78 (дд, J = 2,2, 8,5 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,00 (д, J= 5,2 Гц, 3H); т.пл. 251-254°C, разл.; ЖХ-Масс-спектр m/z 452,2 (MH^+), t_R =2,17 мин.

Примеры 121-384. Соединения, представленные в следующей табл. 3 (примеры 121-384), были получены с использованием способа, описанного в примере 120a.

Таблица 3

Пример	Структура	Название	MH+
121		4-{2-[(4-хлор-3-(трифторметил) фенил)амино-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	476, 1
122		N-метил-4-{(1-метил-2-{[4-(трифторметил) фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси} пиридин-2-карбоксамид	442
123		{4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил)}-N-метилкарбоксамид	452, 0
124		{4-{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил)}-N-метилкарбоксамид	408, 1
125		{4-{2-[(4-йодфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил)}-N-метилкарбоксамид	500, 1
126		N-метил-{4-{1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил)} карбоксамид	388, 2
127		N-метил {4-{1-метил-2-[(4-феноксифенил)амино]бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил)}-карбоксамид	466, 2
128		N-метил-[4-{1-метил-2-[(4-(трифторметокси) фенил)амино]бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил)] карбоксамид	458, 2

129		(4-{2-[(4-бутилфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	430,2
130		(4-{2-[(4-бром-3-фторфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	470,1
131		N-метил-4-({1-метил-2-[(4-нитрофенил)амино]бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-карбоксамид	419,2
132		N-метил-4-({1-метил-2-[[4-(метилэтил)фенил]амино]бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил)]карбоксамид	416,3
133		(4-{2-[(3,4-дихлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	442,1
134		(4-{2-[(4-бром-3-метилфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	466,1
135		(4-{2-[(3,4-диметилфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	402,2
136		(4-{2-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	426,1
137		Метил-4-((1-метил-5-[(2-(N-метилкарбамоил)(4-пиридилокси)]бензимидазол-2-ил)амино)бензоат	432,2
138		(4-{2-[(4-бром-3-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	486,0

139		(4-{2-[(3-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	452,1
140		(4-{2-[(4-ацетилфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	416,2
141		[4-(2-{[4-(трет-бутил)фенил]амино}-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	430,2
142		(4-{2-[(4-метоксифенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	404,2
143		(4-{2-[(4-циклогексилфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	456,2
144		(4-{2-[(3,4-дифторфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	410,2
145		(4-{2-[(4-метокси-2-метилфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	418,2
146		(4-{2-[(3-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	408,1
147		(4-{2-[(3-фторфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	392,2
148		4-({1-метил-5-[2-(N-метилкарбамоил)(4-пиридилокси)]бензимидазол-2-ил}амино)бензойная кислота	418,2

149		N-метил-{4-[1-метил-2-(фенилкарбониламино)бензимидазол-5-илокси] (2-пиридил) } карбоксами́д	402, 2
150		[4-(2-{[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]амино}-1-метилбензимидазол-5-илокси) (2-пиридил)]-N-метилкарбоксами́д	476, 1
151		(4-{2-[(2,5-диметоксифенил)амино] -1-метилбензимидазол-5-илокси) (2-пиридил)]-N-метилкарбоксами́д	434, 2
152		(4-{2-[(2,4-дифторфенил)амино] -1-метилбензимидазол-5-илокси) (2-пиридил)]-N-метилкарбоксами́д	410, 2
153		(4-{2-[(3,5-дифторфенил)амино] -1-метилбензимидазол-5-илокси) (2-пиридил)]-N-метилкарбоксами́д	410, 2
154		(4-{2-[(4-этилфенил)амино] -1-метилбензимидазол-5-илокси) (2-пиридил)]-N-метилкарбоксами́д	402, 2
155		(4-{2-[(4-хлорфенил)амино] -1-метилбензимидазол-5-илокси) (2-пиридил)]-N-метилкарбоксами́д	408, 1
156		(4-{2-[(4-бром-3-метилфенил)амино] -1-метилбензимидазол-5-илокси) (2-пиридил)]-N-метилкарбоксами́д	466, 1
157		(4-{2-[(2-метокси-4-нитрофенил)амино] -1-метилбензимидазол-5-илокси) (2-пиридил)]-N-метилкарбоксами́д	448, 4

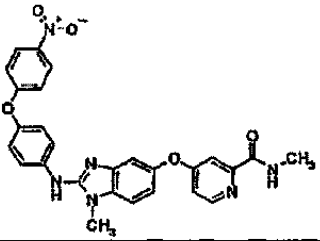
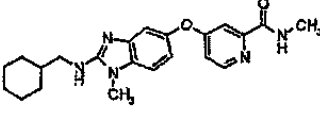
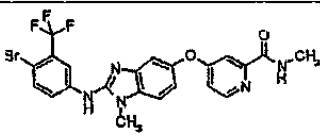
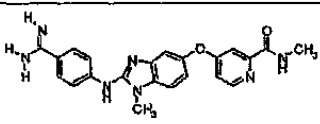
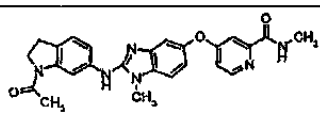
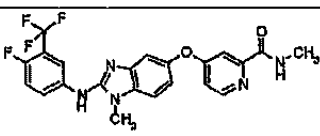
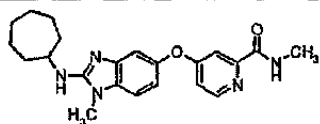
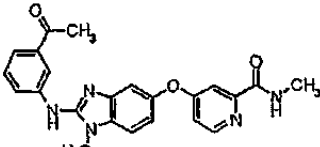
158		N-метил [4-(1-метил-2- { [2-(трифторметил)фенил] амино}бензимидазол-5- илокси) (2- пиридил)] карбоксамид	441, 4
159		{4-{2-[(3- метоксифенил)амино]-1- метилбензимидазол-5- илокси} (2-пиридил) }-N- метилкарбоксамид	403, 4
160		{4-{2-[(2- этилфенил)амино]-1- метилбензимидазол-5- илокси} (2-пиридил) }-N- метилкарбоксамид	401, 4
161		{4-{2-[(2, 5- дифторфенил)амино]-1- метилбензимидазол-5- илокси} (2-пиридил) }-N- метилкарбоксамид	409, 3
162		{4-{2-[(2, 6- дихлорфенил)амино]-1- метилбензимидазол-5- илокси} (2-пиридил) }-N- метилкарбоксамид	423, 3
163		{4-{2-[(4- этилфенил)амино] бензимидазол-5- илокси} (2-пиридил) }-N- метилкарбоксамид	388, 2
164		N-метил-[4-{1-метил-2- { (2-метилтиофенил)амино} бензимидазол-5- илокси} (2- пиридил)] карбоксамид	420, 1
165		N-метил-[4-{1-метил-2- { (4-метилтиофенил)амино} бензимидазол-5- илокси} (2- пиридил)] карбоксамид	420, 1
166		N-метил-[4-(1-метил-2- { [2-(трифторметокси) фенил]амино}бензимидазол -5-илокси) (2- пиридил)] карбоксамид	458, 1
167		[4-(2-{ [2-фтор-5- (трифторметил)фенил] амино}-1- метилбензимидазол-5- илокси) (2-пиридил)]-N- метилкарбоксамид	460, 1

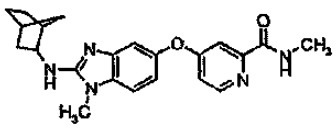
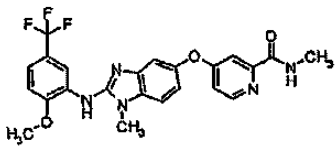
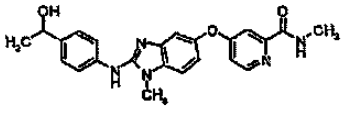
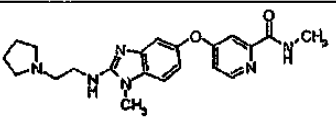
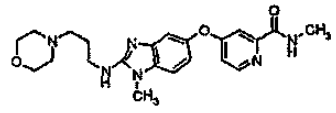
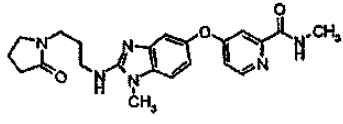
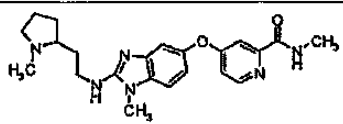
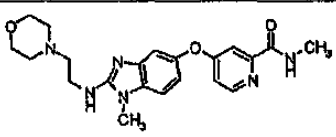
168		(4-{2-[(4- цианофенил)амино]-1- метилбензимидазол-5- илокси}(2-пиридил)]-N- метилкарбоксамид	399,1
169		N-метил-[4-(1-метил-2- {3-(трифторметил)фенил} амино}бензимидазол-5- илокси}(2- пиридил)]карбоксамид	442,1
170		N-метил-[4-(1-метил-2- {2-(метилэтил)фенил} амино}бензимидазол-5- илокси}(2- пиридил)]карбоксамид	416,2
171		(4-{2-[(5-хлор-2,4- диметоксифенил) амино]-1- метилбензимидазол-5- илокси}(2-пиридил)]-N- метилкарбоксамид	468,2
172		N-метил-(4-{1-метил-2- {2-фенилфенил}амино} бензимидазол-5- илокси}(2- пиридил)]карбоксамид	450,2
173		(4-{2-[(3- этилфенил)амино]-1- метилбензимидазол-5- илокси}(2-пиридил)]-N- метилкарбоксамид	402,2
174		(4-{2-[(2- фторфенил)амино]-1- метилбензимидазол-5- илокси}(2-пиридил)]-N- метилкарбоксамид	392,1
175		(4-{2-[(4- бромфенил)амино]-1- этилбензимидазол-5- илокси}(2-пиридил)]-N- метилкарбоксамид	466,1
176		(4-{2-[(4- аминофенил)амино]-1- метилбензимидазол-5- илокси}(2-пиридил)]-N- метилкарбоксамид	389,2
177 (синтез как в прим.1)		N-метил-[4-(1-метил-2- {4-(метиламино)фенил} амино}бензимидазол-5- илокси}(2- пиридил)]карбоксамид	403,2

178 (синтез как в прим. 1)		[4-(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-метилкарбоксамид	417, 2
179		N-метил-4-[(1-метил-2-{[5-метил-2-(метилокси)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	418, 5
180		4-[(2-{[3,5-бис(метилокси)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	434, 5
181		4-[(2-{[2,6-дифторфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	410, 4
182		4-[(2-{[3,5-бис(трифторметил)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	510, 4
183		N-метил-4-[(1-метил-2-{[4-(метилокси)-1,1'-бифенил-3-ил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	480, 5
184		4-[(2-{[2,4-диметилфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	402, 5
185		4-[(2-{[2-хлор-5-нитрофенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	453, 9
186		N-метил-4-[(1-метил-2-{[4-(метилокси)-2-нитрофенил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	449, 4

Пример	Структура	Название	MH+
187		4-[(2-[(4-хлор-2-(трифторметил) фенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	476,9
188		4-[(2-[(3-хлор-2-метилфенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	422,9
189		4-[(2-[(4-фторфенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	392,4
190		4-[(2-[(2,3-диметилфенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	402,5
191		4-[(2-[(5-хлор-2-(метилокси) фенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	438,9
192		N-метил-4-[(1-метил-2-{[4-(1,3-оксазол-5-ил) фенил] амино}-1Н-бензимидазол-5-ил) окси] пиридин-2-карбоксамид	441,5
193		4-[(2-[(2-(этилокси) фенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	418,5
194		4-[(2-[(2-бромфенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	453,3
195		4-[(2-(циклогексиламино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	380,5

196		N-метил-4-((1-метил-2-((4-нитрофенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	419,4
197		4-((2-((3-цианофенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	399,4
198		N-метил-4-((1-метил-2-((4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	440,5
199		4-((2-((2-хлорфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	408,9
200		4-((2-((циклопропиламино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	338,4
201		4-((2-((4-этилокси)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	418,5
202		N-метил-4-((1-метил-2-((3-[(фенилметио)окси]фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	480,5
203		4-((2-((2,3-дигидро-1H-инден-5-иламино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	414,5
204		4-((2-((2-этил-6-метилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	416,5

205		N-метил-4-({[1-метил-2-((4-((4-нитрофенил)окси)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил]окси}пиридин-2-карбоксамид	511,5
206		4-({2-((2-((циклогексилметил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	394,5
207		4-({2-((4-бром-3-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	521,3
208		4-({2-((4-((Z)-амино(имино)метил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	416,5
209		4-({2-((1-ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	457,5
210		4-({2-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	460,4
211		4-({2-((циклогептиламино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	394,5
212		4-({2-((3-ацетилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	416,5

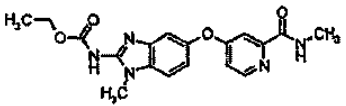
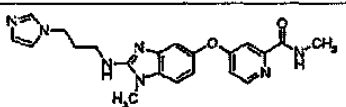
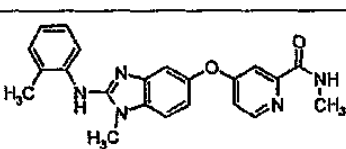
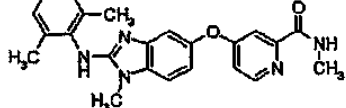
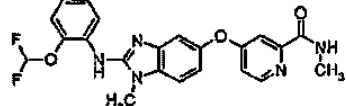
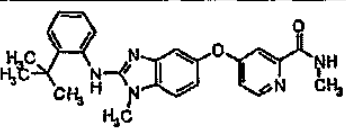
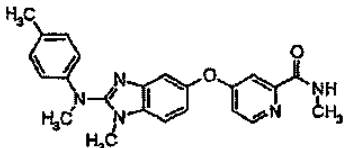
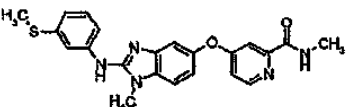
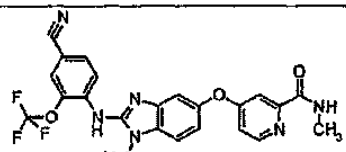
213		4-({2- (бицикло[2.2.1]гепт-2- иламино)-1-метил-1Н- бензимидазол-5-ил)окси}- N-метилпиридин-2- карбоксамид	392,5
214		N-метил-4-({1-метил-2- {2-(метилокси)-5- (трифторметил)фенил] амино}-1Н-бензимидазол- 5-ил)окси]пиридин-2- карбоксамид	472,4
215		4-({2-([4-(1- гидроксиэтил)фенил] амино)-1-метил-1Н- бензимидазол-5-ил)окси}- N-метилпиридин-2- карбоксамид	418,5
216		N-метил-4-({1-метил-2- [(2-пирролидин-1- илэтил)амино]-1Н- бензимидазол-5- ил)окси]пиридин-2- карбоксамид	395,5
217		N-метил-4-({1-метил-2- [(3-морфолин-4- илпропил)амино]-1Н- бензимидазол-5- ил)окси]пиридин-2- карбоксамид	425,5
218		N-метил-4-({1-метил-2- [[3-(2-оксопирролидин-1- ил)пропил]амино]-1Н- бензимидазол-5- ил)окси]пиридин-2- карбоксамид	423,5
219		N-метил-4-({1-метил-2- [[2-(1-метилпирролидин- 2-ил)этил]амино]-1Н- бензимидазол-5- ил)окси]пиридин-2- карбоксамид	409,5
220		N-метил-4-({1-метил-2- [(2-морфолин-4- илэтил)амино]-1Н- бензимидазол-5- ил)окси]пиридин-2- карбоксамид	411,5

221		4-[(2-{{2,4- бис(метилокси)фенил} амино}-1-метил-1Н- бензимидазол-5-ил)окси]- N-метилпиридин-2- карбоксамид	434,5
222		1,1-диметилэтил 3-{{1- метил-5-{{2- {(метиламино) карбонил} пиридин-4-ил}окси)-1Н- бензимидазол-2- ил}амино}бензоат	474,5
223		3-{{1-метил-5-{{2- [(метиламино) карбонил] пиридин-4-ил}- окси)-1Н-бензимидазол-2- ил}амино}бензойная кислота	418,4
224		4-{{2-{{3,5- диметилизоксазол-4- ил}амино}-1-метил-1Н- бензимидазол-5-ил)окси}- N-метилпиридин-2- карбоксамид	393,4
225		N-метил-4-{{1-метил-2- [(5-3-фенилизоксазол-4- ил)амино]-1Н- бензимидазол-5- ил)окси}пиридин-2- карбоксамид	455,5
226		N-метил-4-{{1-метил-2- {{2-{{1-метил-1,2,3,6- тетрагидропиридин-4- ил}фенил}амино}-1Н- бензимидазол-5- ил)окси}пиридин-2- карбоксамид	469,6
227		4-{{2-{{4-хлор-1Н- индазол-3-ил}амино}-1- метил-1Н-бензимидазол-5- ил)окси}-N-метилпиридин- 2-карбоксамид	448,9
228		N-метил-4-{{1-метил-2- {{4-{{4-(метилокси)фенил} метил}амино}-1Н- бензимидазол-5- ил)окси}пиридин-2- карбоксамид	418,5

229		4-((2-((2,3- дифторфенил) амино)-1- метил-1H-бензимидазол-5- ил)окси)-N-метил- пиридин-2-карбоксамид	410,4
230		N-метил-4-((1-метил-2- [(2-морфолин-4- илфенил) амино]-1H- бензимидазол-5-ил)окси)- пиридин-2-карбоксамид	459,5
231		4-((2-[(3- йодфенил) амино]-1-метил- 1H-бензимидазол-5- ил)окси)-N-метилпиридин- 2-карбоксамид	500,3
232		N-метил-4-[(1-метил-2- [(3,4,5-трис(метилокси) фенил) амино]-1H- бензимидазол-5- ил)окси]пиридин-2- карбоксамид	464,5
233		N-метил-4-[(1-метил-2- [(тиен-2-илметил) амино]- 1H-бензимидазол-5- ил)окси]пиридин-2- карбоксамид	394,5
234		N-метил-4-[(1-метил-2- [(3-тиен-2-ил-1H- пиразол-5-ил) амино]-1H- бензимидазол-5- ил)окси]пиридин-2- карбоксамид	446,5
235		4-[(2-(1,3-бензодиоксол- 5-ил-амино)-1-метил-1H- бензимидазол-5-ил)окси]- N-метил-пиридин-2- карбоксамид	418,4
236		4-((2-[(2- йодфенил) амино]-1-метил- 1H-бензимидазол-5-ил)- окси)-N-метилпиридин-2- карбоксамид	500,3
237		4-((2-[(2,6- диэтилфенил) амино]-1- метил-1H-бензимидазол-5- ил)окси)-N-метил- пиридин-2-карбоксамид	430,5

238		4-[(2-{[3-(1-гидроксиэтил)фенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	418,5
239		4-[(2-{[4-(1H-имидазол-1-ил)фенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	440,5
240		N-метил-4-[(1-метил-2-{[2-(фенилокси)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	466,5
241		4-[(2-{[3,4-бис(метилокси)фенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	434,5
242		N-метил-4-[(1-метил-2-{[2-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	527,5
243		N-метил-4-[(1-метил-2-{[1-метил-2-(трицикло[3.3.1.1.1~3,7~]дек-1-илметил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	446,6
244		4-[(2-{[1,1'-би(циклогексил)-2-иламино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	462,6
245		4-[(2-{[1S,5S]-6,6-диметил-бицикло[3.1.1]гепт-2-илметил)амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	434,6

246		N-метил-4-({[1-метил-2-(трицикло[3.3.1.1~3.7~]дец-1-иламино)-1H-бензимидазол-5-ил]окси} пиридин-2-карбоксамид	432, 5
247		N-метил-4-({[1-метил-2-[(3-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил]окси} пиридин-2-карбоксамид	388, 4
248		4-[(2-{[5-фтор-2-(1H-имидазол-1-ил)фенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	458, 5
249		N-метил-4-({[1-метил-2-[(5-фенил-1H-пиразол-3-ил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-пиридин-2-карбоксамид	440, 5
250		4-({[2-({[4-({4-этилпиперазин-1-ил)метил]фенил}амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	500, 6
251		4-({[2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	443, 4
252		N-метил-4-({[1-метил-2-[(3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил]окси} пиридин-2-карбоксамид	429, 4
253		4-({[2-[(4-бромфенил)-(метил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	467, 3
254		N-метил-4-({[1-метил-2-(нафталин-2-иламино)-1H-бензимидазол-5-ил]окси} пиридин-2-карбоксамид	424, 5

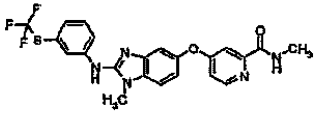
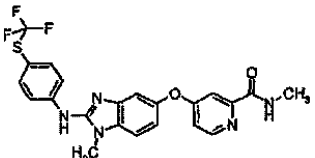
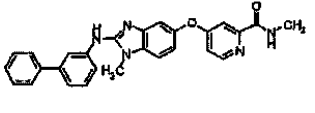
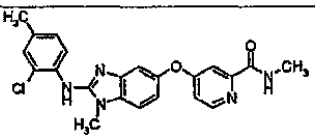
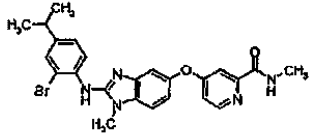
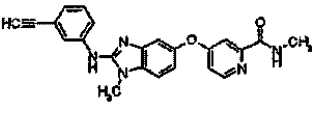
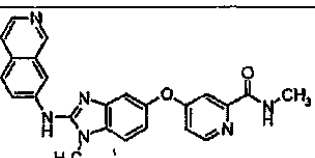
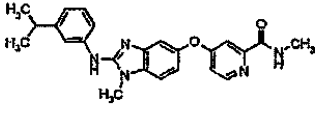
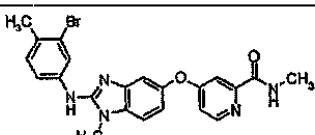
255		этил-1-метил-5-((2-[(метиламино)карбонил]пиридин-4-ил)-окси)-1H-бензимидазол-2-ил-карбамат	370, 4
256		4-[(2-[[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	406, 5
257		N-метил-4-((1-метил-2-[(2-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	388, 4
258		4-((2-[(2,6-диметилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	402, 5
259		4-[(2-((2-(дифторметил)окси)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	440, 4
260		4-[(2-[[2-(1,1-диметилэтил)фенил]амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	430, 5
261		N-метил-4-((1-метил-2-[метил(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	402, 5
262		N-метил-4-[(1-метил-2-[[3-(метилтио)фенил]амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	420, 5
263		4-[(2-((4-циано-2-(трифторометил)окси)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	483, 4

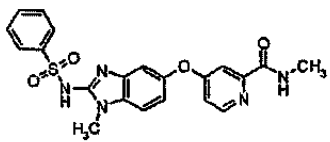
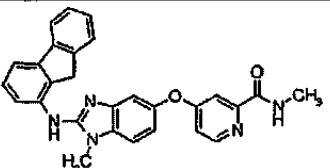
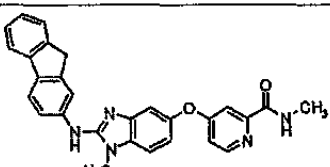
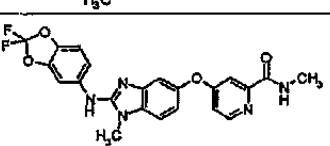
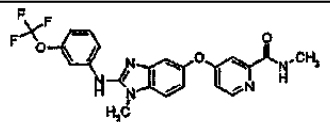
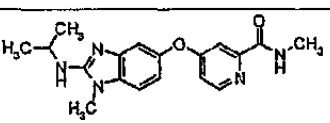
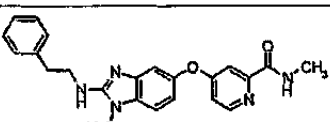
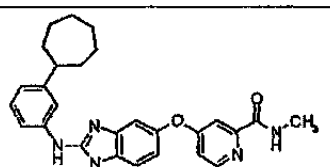
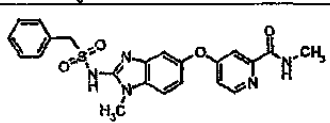
264		N-метил-4-((1-метил-2- [(4-(1- [(фенилметил) амино] этил) фенил) амино] -1H- бензимидазол-5- ил) окси) пиридин-2- карбоксамид	507,6
265		4-([2-(1H-индол-5- иламино) -1-метил-1H- бензимидазол-5-ил] окси) - N-метилпиридин-2- карбоксамид	413,5
266		N-метил-4-([1-метил-2- (фениламино) -1H- бензимидазол-5- ил] окси) пиридин-2- карбоксамид	374,4
267		N-метил-4-([1-метил-2- [(2-(фенилкарбонил) фенил] амино) -1H-бензимидазол-5- ил) окси] пиридин-2- карбоксамид	478,5
268		4-([2-((4-бром-2- [(трифторметил) окси] фенил) амино) -1-метил-1H- бензимидазол-5-ил] окси) - N-метилпиридин-2- карбоксамид	537,3
269		4-([2-((2,4-дибром-6- фторфенил) амино) -1- метил-1H-бензимидазол-5- ил] окси) -N-метилпиридин- 2-карбоксамид	550,2
270		4-([2-(1,3-дигидро-2h- изоиндол-2-ил) -1-метил- 1H-бензимидазол-5- ил] окси) -N-метилпиридин- 2-карбоксамид	400,5
271		4-([2-(изохинолин-1- иламино) -1-метил-1H- бензимидазол-5-ил] окси) - N-метилпиридин-2- карбоксамид	425,5
272		N-метил-4-([1-метил-2- [(2-(1H-пиразол-1- ил) фенил) амино] -1H- бензимидазол-5- ил) окси] пиридин-2- карбоксамид	440,5

273		4-((2-(1H-индол-6-иламино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	413,5
274		Метил-4-([1-метил-5-({2-[(метиламино)карбонил]пиридин-4-ил}окси)-1H-бензимидазол-2-ил]амино)-3-[(трифторметил)окси]бензоат	516,4
275		4-((2-[(2-цианофенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	399,4
276		N-метил-4-[(1-метил-2-([2-(фенилтио)фенил]амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	482,6
277		4-[(2-([2-[(4-хлорфенил)окси]-5-(трифторметил)фенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	569,0
278		N-метил-4-[(1-метил-2-([2-[(4-метилфенил)окси]-5-(трифторметил)фенил]амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	548,5
279		4-((2-[(4-хлорфенил)амино]-1,7-диметил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	422,9
280		4-[(2-([3-(1,1-диметилэтил)фенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	430,5

281		4-((2-((3-циклогексилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	456,6
282		4-((2-((2,5-дихлорфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	443,3
283		N-метил-4-((1-метил-2-((2-((2-(трифторметил)фенил)окси)-5-(трифторметил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-2-карбоксамид	564,5
284		4-((2-((2-((4-цианофенил)окси)-5-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	559,5
285		4-((2-((2,5-диметилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	402,5
286		4-((2-((5-фтор-2-метилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	406,4
287		4-((2-((2-аминофенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	389,4
288		4-((2-((2-циано-5-метилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	413,5
289		N-метил-4-((1-метил-2-((4-метилфенил)метил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	402,5

290		4-((2-[(4-бром-2-метилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	467,3
291		4-((2-[(5-бром-2-метилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	467,3
292		N-метил-4-((1-метил-2-[(4-метил-1,1'-бифенил-3-ил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	464,5
293		4-((2-[(5-хлор-2-фторфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	426,8
294		4-((2-[(5-циклогексил-2-метилокси)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	486,6
295		4-((2-[(4-бром-2-фторфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	471,3
296		4-((2-[(2-амино-4-метилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	403,5
297		N-метил-4-([1-метил-2-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-иламино)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	428,5
298		N-метил-4-([1-метил-2-([4-(метилсульфонил)фенил]амино)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	452,5

299		N-метил-4-({[1-метил-2-((3-[(трифторметил)тио]фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил]окси}пиридин-2-карбоксамид	474,5
300		N-метил-4-({[1-метил-2-((4-[(трифторметил)тио]фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил]окси}пиридин-2-карбоксамид	474,5
301		4-({[2-(1,1'-бифенил-3-иламино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	450,5
302		4-({[2-[(2-хлор-4-метилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	422,9
303		4-({[2-([2-бром-4-(1-метилэтил)фенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	495,4
304		4-({[2-[(3-этинилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	398,4
305		4-({[2-(изохинолин-7-иламино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	425,5
306		N-метил-4-({[1-метил-2-((3-(1-метилэтил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил]окси}пиридин-2-карбоксамид	416,5
307		4-({[2-[(3-бром-4-метилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	467,3

308		N-метил-4-((1-метил-2- [(фенилсульфонил) амино] -1H-бензимидазол- 5-ил)окси) пиридин-2- карбоксамид	438, 5
309		4-([2-(9H-флуорен-1- иламино) -1-метил-1H- бензимидазол-5-ил]окси) - N-метилпиридин-2- карбоксамид	462, 5
310		4-([2-(9H-флуорен-2- иламино) -1-метил-1H- бензимидазол-5-ил]окси) - N-метилпиридин-2- карбоксамид	462, 5
311		4-([2-((2,2-дифтор-1,3- бензодиоксол-5- ил) амино] -1-метил-1H- бензимидазол-5-ил)окси) - N-метилпиридин-2- карбоксамид	454, 4
312		N-метил-4-([1-метил-2- ((3-[(трифторметил)окси] фенил)амино) -1H- бензимидазол-5- ил]окси) пиридин-2- карбоксамид	458, 4
313		N-метил-4-([1-метил-2- [(1-метилэтил)амино] -1H- бензимидазол-5- ил)окси) пиридин-2- карбоксамид	340, 4
314		N-метил-4-([1-метил-2- [(2-фенилэтил)амино] -1H- бензимидазол-5- ил)окси) пиридин-2- карбоксамид	402, 5
315		4-([2-((3- циклогептилфенил) амино] -1-метил-1H- бензимидазол-5-ил)окси) - N-метилпиридин-2- карбоксамид	470, 6
316		N-метил-4-([1-метил-2- [[(фенилметил) сульфонил]амино] -1H- бензимидазол-5- ил)окси] пиридин-2- карбоксамид	452, 5

317		4-({2-((2,3-дигидро-1H-индол-6-иламино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	415, 5
318		N-метил-4-[(1-метил-2-[[1-(3-пиридин-4-илпропаноил)-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил]амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	548, 6
319		4-({2-[(3-хлор-4-метилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	422, 9
320		4-([2-((циклопентиламино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	366, 4
321 (синтез как в примере 1)		4-([2-([4-(диэтиламино)фенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	445, 5
322		N-метил-4-[(1-метил-2-[[2-(4-метилфенил)этил]амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	416, 5
323		4-([2-([4-бром-2-(трифторметил)фенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	521, 3
324		4-({2-[(4-хлор-2-метилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	422, 9
325		4-([2-([3-(диэтиламино)пропил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	411, 5

326		4-((2-((4-бром-2-хлорфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	487,8
327		4-((2-((3,5-диметилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	402,5
328		4-((2-((циклопропилметил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	352,4
329		4-((2-((2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-иламино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	432,4
330		N-метил-4-((1-метил-2-((4-(фенилокси)пиридин-3-ил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	467,5
331		N-метил-4-((1-метил-2-((4-пиридин-2-илфенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	451,5
332		4-((2-((2-хлор-4-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	426,8
333		4-((2-((4-фтор-2-метилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	406,4
334		N-метил-4-((1-метил-2-((2,4,5-триметилфенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	416,5

335		4-[(2-[(2-хлор-4-(трифторметил) фенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	476, 9
336		4-[(2-[(5-хлор-2-метилфенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	422, 9
337		4-[(2-[(4-хлор-2-фторфенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	426, 8
338		N-метил-4-[(1-метил-2-[[3-(1-метилпропил) фенил] амино]-1Н-бензимидазол-5-ил) окси] пиридин-2-карбоксамид	430, 5
339		4-[(2-[(4-фтор-3-метилфенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	406, 4
340		4-[(2-[(4-хлор-3-метилфенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	422, 9
341		4-[(2-[(3-бром-4-(трифторметил) окси] фенил) амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил] окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	537, 3
342		4-[(2-[(3-хлор-4-(трифторметил) окси] фенил) амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил] окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	492, 9
343		N-метил-4-[(1-метил-2-[(4-пиридин-3-илфенил) амино]-1Н-бензимидазол-5-ил) окси] пиридин-2-карбоксамид	451, 5

344		4-[(2-[(3-хлор-4-(трифторметил) фенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	476,9
345		4-[(2-[(4-хлор-3-фторфенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	426,8
346		4-[(2-[(2-бром-4-метилфенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	467,3
347		N-метил-4-[(1-метил-2-[(2,3,5-трифторфенил) амино]-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	428,4
348		4-[(2-[(2,4-дибромфенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	532,2
349		4-[(2-[(2-хлор-5-фторфенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	426,8
350		4-[(2-[(3-хлор-4-(трифторметил) тио] фенил) амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	508,9
351		4-[(2-[(3-хлор-1Н-индол-6-ил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	447,9
352		4-[(2-[(3,5-бис(1,1-диметилэтил) фенил) амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	486,6

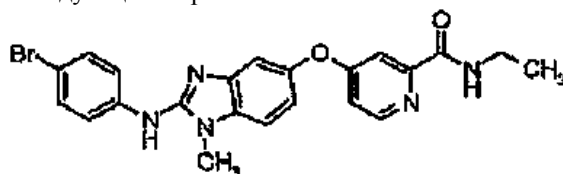
353		4-[(2-({5-(1,1- диметилэтил)-2- (метилокси)фенил амино}-1-метил-1Н- бензимидазол-5-ил)окси)- N-метилпиридин-2- карбоксамид	460,5
354		N-метил-4-[(1-метил-2- {2-(метилокси)-5-(1- метил-1- фенилэтил)фенил}амино)- 1Н-бензимидазол-5- ил)окси]пиридин-2- карбоксамид	522,6
355		4-[(2-({4-хлор-2,5- бис(метилокси)фенил амино}-1-метил-1Н- бензимидазол-5-ил)окси)- N-метилпиридин-2- карбоксамид	468,9
356		4-[(2-({4-фтор-2-[(1- метилэтил)окси]фенил) амино}-1-метил-1Н- бензимидазол-5-ил)окси]- N-метилпиридин-2- карбоксамид	450,5
357		N-метил-4-[(1-метил-2- (3-[(1-метилэтил)окси] фенил)амино)-1Н- бензимидазол-5- ил)окси]пиридин-2- карбоксамид	432,5
358 (синтез как в Примере 769)		4-[(2-[(3-фуран-3- илфенил)амино]-1-метил- 1Н-бензимидазол-5- ил)окси]-N-метилпиридин- 2-карбоксамид	440,5
359		4-[(2-({4-хлор-5-метил- 2-(метилокси)фенил амино}-1-метил-1Н- бензимидазол-5-ил)окси)- N-метилпиридин-2- карбоксамид	452,9
360		N-метил-4-[(1-метил-2- {2-метил-5-(1- метилэтил)фенил}амино)- 1Н-бензимидазол-5- ил)окси]пиридин-2- карбоксамид	430,5

361		4-[(2-([2,5-бис(1,1-диметилэтил)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	486,6
362		4-([2-([5-хлор-2-[(дифторметил)окси]фенил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	474,9
363		N-метил-4-([1-метил-2-([4-[(фенилметил)окси]фенил]амино)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	480,5
364		4-([2-([2-([циклогексил(метил)амино)метил]фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	499,6
365		N-метил-4-([1-метил-2-([6-пирролидин-1-илпиридин-3-ил]амино)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	444,5
366		4-[(2-([6-(диметиламино)пиридин-3-ил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	418,4
367		N-метил-4-([1-метил-2-([1-метилпиперидин-4-ил]амино)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	395,4
368		N-метил-4-([1-метил-2-([4-метилциклогексил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	394,4

369		4-({2-[(циклогептилметил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	408,5
370		N-метил-4-({1-метил-2-[(3,3,5-триметилциклогексил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	422,5
371		N-метил-4-({1-метил-2-[(2-метилциклогексил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	394,4

Пример 372. Синтез 4-({2-[(4-бромфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-этилпиридин-2-карбоксамид.

Соединение - 4-({2-[(4-бромфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-этилпиридин-2-карбоксамид, синтезировали следующим образом:



Стадия 1. Синтез трет-бутил 4-хлорпиридин-2-карбоксилата.

4-Хлорпиридин-2-карбонилхлорид (1 экв.) суспендировали в безводном тетрагидрофуране. Затем медленно добавляли по каплям к реакционной смеси 2 эквивалента 1 М раствора трет-бутоксид калия, перемешивая реакционную смесь в атмосфере азота. Через 3-4 ч или, когда с помощью ВЭЖХ было определено, что реакция завершилась, реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой, затем насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом натрия. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении, получая трет-бутиловый эфир в виде желтого масла. Масс-спектр: $MH^+ = 214,0$.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-4-(4-амино-3-нитрофенокси)пиридин-2-карбоксилата.

Твердый безводный белый порошкообразный KNMDS (2 экв.) суспендировали в растворе диметилформамида. Красный кристаллический 4-амино-3-нитрофенол (1 экв.) загружали к быстро перемешиваемому раствору в инертной атмосфере, и гетерогенный раствор оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Затем добавляли по каплям раствор трет-бутил-4-хлорпиридин-2-карбоксилата (1 экв.) в диметилформамиде. Безводный порошкообразный карбонат калия (1,2 экв.) загружали в реакционную смесь в качестве улавливающего кислоту реагента. Вязкую смесь пурпурного цвета нагревали при 80°C в течение 12-15 ч, до тех пор, пока с помощью ВЭЖХ не было определено, что реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и разбавляли избытком этилацетата и водой. Экстракцию водного слоя проводили этилацетатом. Органические слои объединяли и промывали 4 раза водой, затем насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексанов с этилацетатом в соотношении 1:1, получая целевой продукт. Масс-спектр: $MH^+ = 332$.

Стадия 3. Синтез трет-бутил 4-[3-нитро-4-(2,2,2-трифторацетиламино)фенокси]пиридин-2-карбоксилата.

Трифторуксусный ангидрид (1 экв.) медленно добавляли по каплям к раствору вышеуказанного амина в безводном хлористом метиле в атмосфере азота. Через 10-15 мин или, когда с помощью ВЭЖХ было определено, что реакция завершилась, реакционную смесь гасили избытком насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Продукт экстрагировали хлористым метилом из водного слоя и промывали водой и насыщенным раствором соли. Экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, получая указанный в заголовке продукт в виде желтого твердого вещества. Масс-спектр: $MH^+ = 428$.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-4-[3-нитро-4-(2,2,2-трифтор-N-метилацетиламино)фенокси]пиридин-2-карбоксилата.

Раствор трет-бутил-4-[3-нитро-4-(2,2,2-трифторацетиламино)фенокси]пиридин-2-карбоксилата (1 экв.) и карбоната натрия (4 экв.) в диметилформаиде перемешивали при 20°C в атмосфере азота в течение тридцати минут, после чего медленно по каплям загружали в реакционную смесь 2 эквивалента йодметана (2 экв.). Через 2-3 ч или когда с помощью ВЭЖХ было определено, что реакция завершилась, реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, получая указанный в заголовке продукт в виде оранжевого твердого вещества. Масс-спектр: $MH^+ = 442$.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-4-[4-(метиламино)-3-нитрофенокси]пиридин-2-карбоксилата.

Раствор трет-бутил-4-[3-нитро-4-(2,2,2-трифтор-N-метилацетиламино)фенокси]пиридин-2-карбоксилата в этаноле перемешивали при комнатной температуре. Медленно прикапывали к реакционной смеси 1н. раствор гидроксид натрия до достижения полной конверсии по данным ВЭЖХ. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и затем экстрагировали этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония с последующей промывкой водой и насыщенным раствором соли. Органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, получая продукт в виде оранжевого твердого вещества. Масс-спектр: $MH^+ = 346$.

Стадия 6. Синтез трет-бутил-4-[3-амино-4-(метиламино)фенокси]пиридин-2-карбоксилата.

Раствор трет-бутил-4-[4-(метиламино)-3-нитрофенокси]пиридин-2-карбоксилата (1 экв.) и 10% палладия-на-угле (0,1 экв.) в метаноле перемешивали при комнатной температуре и продували азотом. Через реакционную смесь продували водород в течение 1-2 ч или до тех пор, когда с помощью ВЭЖХ было определено, что реакция завершилась. Через реакционную смесь продували азот в течение 15 мин, после чего реакционную смесь фильтровали через слой целита. Слой целита промывали избытком метанола с последующим концентрированием при пониженном давлении, получая продукт в виде светло-желтого твердого вещества. Масс-спектр: $MH^+ = 316$.

Стадия 7. Синтез трет-бутил-4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}пиридин-2-карбоксилата.

Раствор диамина со стадии 6 (1 экв.) и 4-бромфенилизотиоцианата (1 экв.) в безводном тетрагидрофуране в атмосфере азота перемешивали при 20°C в течение 2-3 ч или до тех пор, когда с помощью ВЭЖХ было определено, что реакция завершилась. Раствор обрабатывали 3 эквивалентами 1-этил-(3-диметиламинопропил)карбодиимида-HCl. Перемешиваемый раствор нагревали при 50°C в атмосфере азота в течение 2-3 ч или до тех пор, когда с помощью ВЭЖХ было определено, что реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и затем разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой опять экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и позднее упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали жидкостной хроматографией с обращенной фазой, получая продукт в виде коричневого порошка после лиофилизации. Масс-спектр: $MH^+ = 495$.

Стадия 8. Синтез 4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}пиридин-2-карбоновой кислоты.

Раствор продукта со стадии 7 в трифторуксусной кислоте обрабатывали двумя каплями воды при комнатной температуре в течение 3-4 ч или до тех пор, когда с помощью ВЭЖХ было определено, что реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая продукт в виде красно-оранжевого масла с количественным выходом. Масс-спектр: $MH^+ = 439$.

Стадия 9. Синтез 4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси-N-этилпиридин-2-карбоксиамида.

Раствор вышеуказанного продукта (1 экв.) в безводном тетрагидрофуране (0,5 мл) обрабатывали гексафторфосфатом О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурия (2 экв.), избытком диизопропилэтиламина и этиламино (1 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в атмосфере азота в течение 12-15 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и разбавляли этилацетатом. Слой этилацетата промывали один раз водой и затем упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали жидкостной хроматографией высокого давления с обращенной фазой и выделяли в виде соли ТФУК после лиофилизации. Масс-спектр: $MH^+ = 466$.

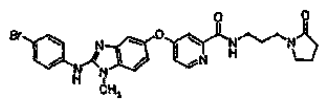
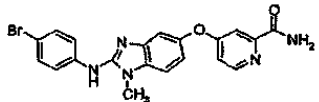
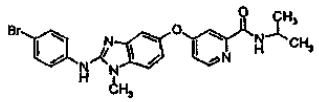
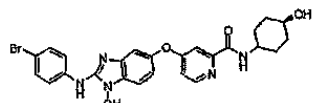
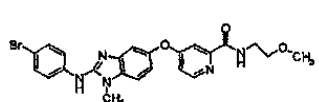
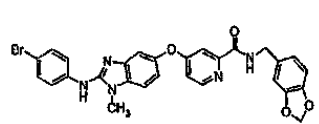
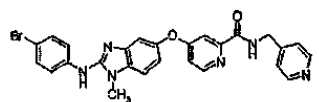
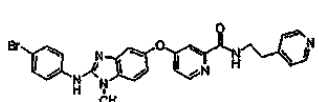
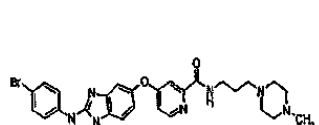
Примеры 373-447. Соединения, представленные в следующей табл. 4 (примеры 373-447), были получены с использованием способа, описанного в примере 372.

Таблица 4

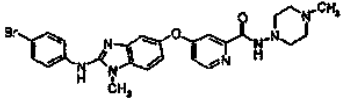
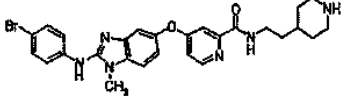
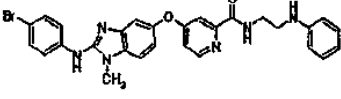
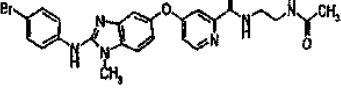
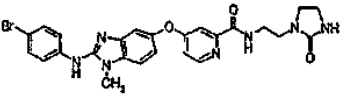
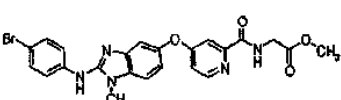
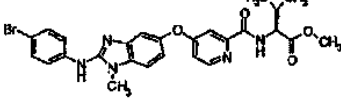
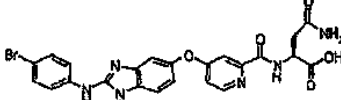
Пример	Структура	Название	MH+
373		4-((2-((4-бромфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	482
374		4-((2-((4-бромфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид	466
375		4-((2-((4-бромфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2-карбоксамид	521
376		N-(4-бромфенил)-1-метил-5-([2-(пирролидин-1-илкарбонил)-пиридин-4-ил]окси)-1H-бензимидазол-2-амин	492
377		этил (3R)-3-(метилокси)-4-(((4-((2-((4-(трифторметил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-ил)карбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилат	599

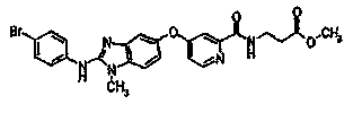
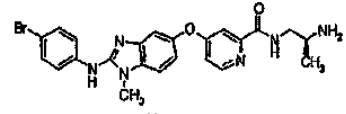
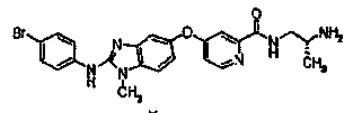
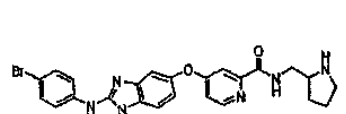
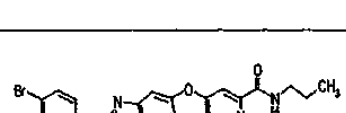
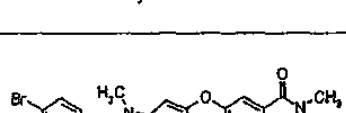
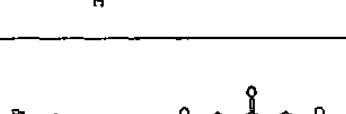
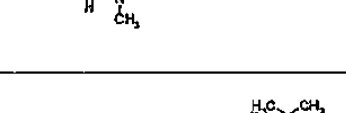
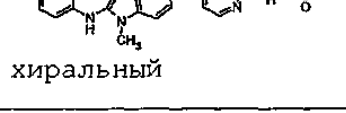
378		4-((2-((4-бромфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(диметиламино)этил]пиридин-2-карбоксамид	509
379		4-((2-((4-бромфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(тетрагидрофуран-2-ил-метил)пиридин-2-карбоксамид	522
380		4-((2-((4-бромфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	551
381		4-((2-((4-бромфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(пиперидин-4-илметил)пиридин-2-карбоксамид	535
382		5-((2-((3-аминопирролидин-1-ил)-карбонил)пиридин-4-ил)окси)-N-(4-бромфенил)-1-метил-1H-бензимидазол-2-амин	507
383		4-((2-((4-бромфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[1-(дифенилметил)азетидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид	659
384	 хиральный	N-((3S)пирролидин-3-ил)(4-((2-((4-бромфенил)амино)-1-метил-бензимидазол-5-илокси)(2-пиридил))карбоксамид	507,0
385		N-(2-аминоэтил)(4-((2-((4-бромфенил)амино)-1-метил-бензимидазол-5-илокси)(2-пиридил))карбоксамид	481,0
386	 хиральный	N-((3R)пирролидин-3-ил)(4-((2-((4-бромфенил)амино)-1-метил-бензимидазол-5-илокси)(2-пиридил))карбоксамид	507,0

387		((4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(2-пиперидилэтил) карбоксамид	549,1
388		4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(оксолан-2-илметил) карбоксамид	522,0
389		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(2-пирролидинилэтил) карбоксамид	535,1
390		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(1,3-тиазол-2-ил) карбоксамид	521,0
391		3-аминопирролидинил 4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил) кетон	507,0
392	 хиральный	N-[(3R,5R)-5-(метоксиметил)-пирролидин-3-ил] 4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил) карбоксамид	551,1
393		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил] карбоксамид	549,2
394		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(3-пиперидил) карбоксамид	521,0
395		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(3-имидазолилпропил) карбоксамид	546,4

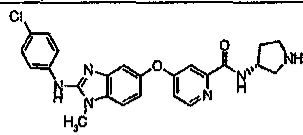
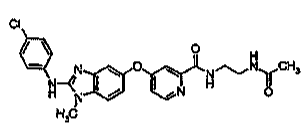
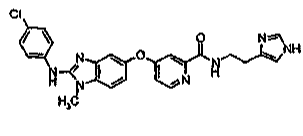
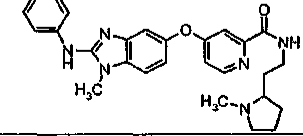
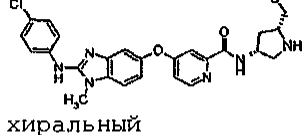
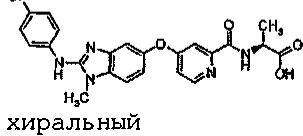
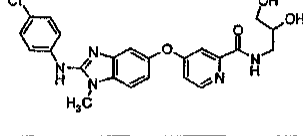
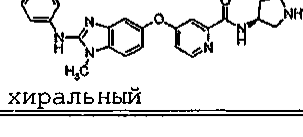
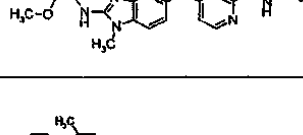
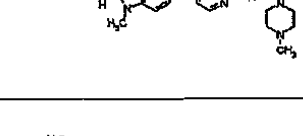
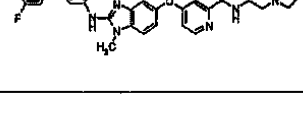
396		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-[3-(2-оксо-пирролидинил)пропил] карбоксамид	563,4
397		4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}-пиридин-2-карбоксамид	438,1
398		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(метилэтил) карбоксамид	480,3
399		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(4-гидрокси-циклогексил) карбоксамид	536,4
400		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(2-метоксиэтил) карбоксамид	496,3
401		N-(2h-бензо[d][1,3]-диоксолен-5-илметил)(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил)) карбоксамид	572,4
402		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(4-пиридилметил) карбоксамид	529,3
403		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(2-(4-пиридил)этил) карбоксамид	543,4
404		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-[3-(4-метил-пиперазинил)пропил] карбоксамид	578,5

405		4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил)-4-(2-оксиэтил)пиперазинил кетон	551, 4
406		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(2-имидазол-4-илэтил)карбоксамид	532, 4
407		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-[2-(1-метил-пирролидин-2-ил)этил]карбоксамид	549, 1
408		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(2-оксоазапергидро-эпин-3-ил)карбоксамид	549, 1
409		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(2-индол-3-илэтил)карбоксамид	581, 4
410		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-пиперидилкарбоксамид	521, 1
411		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-[2-(2-метоксифенил)этил]карбоксамид	572, 1
412		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-[2-(3-метоксифенил)этил]карбоксамид	572, 4
413		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-[2-(4-метоксифенил)этил]карбоксамид	572, 4

414		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(4-метилпиперазинил) карбоксамид	536, 1
415		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(2-(4-пиперидил)этил) карбоксамид	549, 4
416		((4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-[2-(фениламино)этил] карбоксамид	557, 4
417		N-{2-[(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}-2-пиридил)карбониламино]этил}ацетамид	523, 4
418		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-[2-(2-оксоимидазолидинил)этил] карбоксамид	550, 4
419		метил 2-[(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}-2-пиридил)карбониламино]ацетат	510, 3
420	 хиральный	метил (2S)-2-[(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил)карбониламино]-3-метилбутанат	552, 4
421	 хиральный	(2S)-2-[(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил)карбониламино)-3-карбамоил-пропановая кислота	553, 3

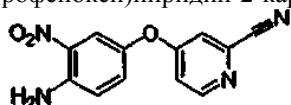
422		метил 3-[(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}-2-пиридил) карбониламино] пропаноат	524, 3
423	 хиральный	N-[(2S)-2-аминопропил] (4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси} (2-пиридил)) карбоксамид	495, 3
424	 хиральный	N-[(2R)-2-аминопропил] (4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси} (2-пиридил)) карбоксамид	495, 3
425		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси} (2-пиридил))-N-(пирролидин-2-ил-метил) карбоксамид	521, 4
426		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси} (2-пиридил))-N-пропилкарбоксамид	480, 3
427		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-6-илокси} (2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	452, 1
428		2-[(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}-2-пиридил) карбониламино] уксусная кислота	496, 3
429	 хиральный	(2S)-2-[(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси} (2-пиридил)) карбониламино]-3-метилбутановая кислота	538, 1
430		3-[(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}-2-пиридил) карбониламино] пропановая кислота	510, 1

431		(4-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(1-метил(4-пиперидил) карбоксамид	535, 1
432		(4-{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(3-метоксипропил карбоксамид	466, 1
433		(4-{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(3-имидазолилпропил карбоксамид	502, 1
434		(4-{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(2-морфолин-4-ил-этил карбоксамид	507, 2
435		(4-{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(2-пиперидилэтил карбоксамид	505, 2
436		(4-{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(3-морфолин-4-ил-пропил карбоксамид	521, 2
437		(4-{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-[3-(2-оксо-пирролидинил) пропил карбоксамид	519, 2
438		(4-{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-[(1-этилпирролидин-2-ил) метил карбоксамид	505, 2

439	 хиральный	N-((3R)пирролидин-3-ил)(4-(2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил))карбоксамид	463, 2
440		N-{2-[(4-{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}-2-пиридил)карбониламино]этил}ацетамид	479, 2
441		(4-{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(2-имидазол-4-ил-этил)карбоксамид	488, 2
442		(4-{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]карбоксамид	505, 2
443	 хиральный	N-[(3R,5R)-5-(метоксиметил)пирролидин-3-ил](4-{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))карбоксамид	507, 2
444	 хиральный	(2S)-2-[(4-{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))карбониламино]пропановая кислота	466, 1
445		N-(2,3-дигидроксипропил)(4-{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))карбоксамид	468, 1
446	 хиральный	N-((3S)пирролидин-3-ил)(4-(2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил))карбоксамид	463, 2
447		(4-{2-[(2-метоксифенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид	404, 1
448 (синтез как в примере 483)		4-[(2-{[3-(2-фторпиридин-4-ил)-4-метилфенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	595, 7
448 (синтез как в примере 483)		4-[(2-{[3-(2-фторпиридин-4-ил)-4-метилфенил]амино}-1-метилбензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	566, 7

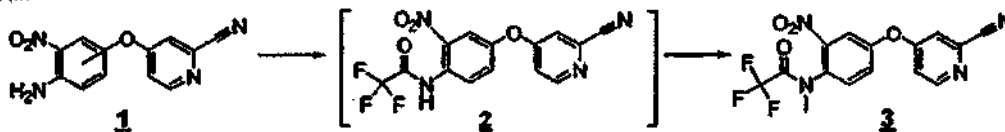
Пример 450. Получение (4-хлорфенил)-{5-[2-(4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил)пиридин-4-илокси]-1-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил}амина.

Стадия 1. Синтез 4-(4-амино-3-нитрофенокси)пиридин-2-карбонитрила:



Карбонат калия (9,00 г) сушили в вакууме при нагревании, охлаждали до комнатной температуры в атмосфере азота. Добавляли 4-амино-3-нитрофенол (3,355 г), 4-хлор-2-цианопиридин (3,00 г) и ДМСО (30 мл, безводный). Систему перемешивали в атмосфере азота по мере ее нагревания до 103°C, и выдерживали при данной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, выливали в смесь лед/Н₂O (500 мл), осадок собирали, промывали (Н₂O), растворяли (EtOAc), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и удаляли растворитель, получая твердое вещество. Его суспендировали (Et₂O), собирали, сушили на воздухе, получая 4,1015 г (73,5%), собирали вторую порцию (0,5467 г, 10%). Масс-спектр $m/z = 257$ (M+1).

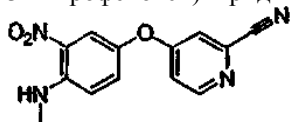
Стадия 2. Синтез N-[4-(2-циано-пиридин-4-илокси)-2-нитрофенил]-2,2,2-трифтор-N-метил-ацетамида.



Карбонат калия (1,6 г) сушили в вакууме при нагревании, охлаждали до комнатной температуры и суспендировали в дихлорметане (30 мл) вместе с 4-(4-амино-3-нитрофенокси)пиридин-2-карбонитрилом (2,005 г) в атмосфере азота. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли в неразбавленном виде TFAA (2,2 мл). Исходное вещество быстро переходило в раствор по мере добавления. Через 10 мин при 0°C смесь разбавляли дихлорметаном, промывали (Н₂O, водный NaCl), сушили (K₂CO₃), фильтровали и обрабатывали до получения желтого вспененного вещества. Масс-спектр $m/z = 353$ (M+1). Продукт использовали без очистки.

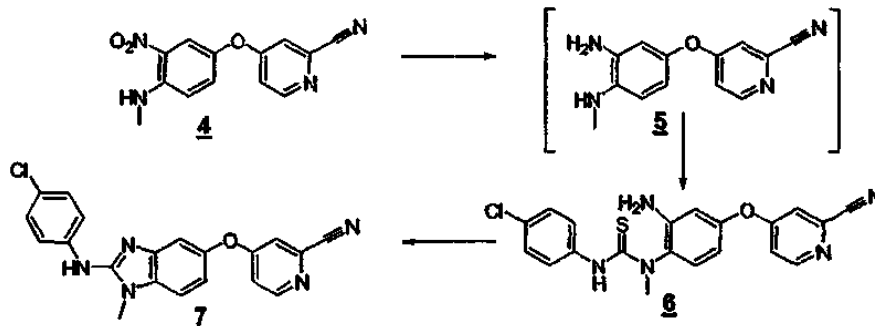
Йодметан (0,53 мл) добавляли к суспензии карбоната калия (1,858 г) в ДМФ (30 мл, содержащем соединение 2 (~7,8 ммоль) в атмосфере азота. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем выливали в воду Н₂O (300 мл), экстрагировали (Et₂O, 3×150 мл), объединенные экстракты промывали (Н₂O, водный NaCl), сушили (карбонат калия), фильтровали и удаляли растворитель, получая оранжевое масло (7,4922 г). Масс-спектр $m/z = 367$ (M+1).

Стадия 3. Синтез 4-(4-метиламино-3-нитрофенокси)пиридин-2-карбонитрила.



NaOH (1 мл, 1N водн.) добавляли по каплям к раствору N-[4-(2-циано-пиридин-4-илокси)-2-нитрофенил]-2,2,2-трифтор-N-метилацетамида (440 мг) в этаноле (6 мл) при комнатной температуре. Через 40 минут, смесь разбавляли Н₂O (20 мл) и охлаждали до 0°C. Ярко-оранжевые кристаллы собирали, промывали (Н₂O) и сушили на воздухе, 311,1 мг (94%). Масс-спектр $m/z = 271$ (M+1).

Стадия 4. Синтез 4-[2-(4-хлорфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбонитрила.



Палладий-на-угле (46 мг, 10% вес/вес) суспендировали в MeOH (2 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию добавляли в атмосфере азота к суспензии 4-(4-метиламино-3-нитрофенокси)пиридин-2-карбонитрила (311 мг) в MeOH (3 мл) при комнатной температуре. Атмосферу заменяли на водород и систему интенсивно перемешивали при 1 атмосфере водорода в течение 1 ч. Атмосферу заменяли на азот, смесь фильтровали (целит) и фильтрат использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. Масс-спектр $m/z = 2421$ (M+1).

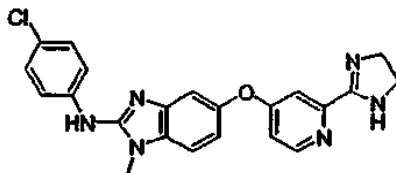
4-Хлорфенилизотиоцианат (200 мг) добавляли к раствору соединения 5 в MeOH (10 мл). Раствор

перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. Добавляли йодметан (71 мкл), и перемешивание продолжали при 67°C в течение ночи. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры, упаривали досуха, и остаток хроматографировали (0,5% NH_4OH , 5% MeOH , 94,5% дихлорметана на силикагеле), выделяя соединение, имеющее $R_f=0,29$ (325 мг). Вещество кристаллизовали из смеси дихлорметан/простой эфир, получая 127 мг. Масс-спектр $m/z=376$ ($M+1$).

^1H ЯМР ($\text{MeOH}-d_4$)

9,40 м.д.	с (ушир.)		(1H)
8,55 м.д.	дд	$H=5,7, 0,6\text{Гц}$	(1H)
7,62 м.д.	м		(2H)
7,42 м.д.	дд	$J=2,5, 0,6\text{Гц}$	(1H)
7,43 м.д.	д		(1H)
7,37 м.д.	м		(2H)
7,21 м.д.	д	$J=2,0\text{Гц}$	(1H)
7,15 м.д.	дд	$J=5,9, 2,5\text{Гц}$	(1H)
6,97 м.д.	дд	$J=8,4, 2,2\text{Гц}$	(1H)
3,80 м.д.	с		(3H)

Стадия 5. Синтез (4-хлор-фенил)-{5-[2-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)пиридин-4-илокси]-1-метил-1H-бензоимидазол-2-ил}амина.



H_2SO_4 (454 мг) осторожно добавляли к суспензии 4-[2-(4-хлорфениламино)-1-метил-1H-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбонитрила (60,0 мг) в этилендиамина (0,50 мл). Систему встряхивали при комнатной температуре в течение 72 ч, затем выливали на лед/ NaHCO_3 . Твердый продукт собирали, промывали (H_2O), сушили на воздухе, 59,8 мг. $M/z=419$ ($M+1$).

Пример 451. Синтез (4-{2-[(4-бромфенил)амино]бензоксазол-5-илокси}-(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид.

Стадия 1. Синтез 2-амино-4-метоксифенола.

Смесь, содержащую 4-метокси-2-нитрофенол в метаноле и каталитическое количество 10% Pd/C , гидрировали до исчезновения желтой окраски, получая 2-амино-4-метоксифенол. Масс-спектр: $\text{MH}^+=140$.

Стадия 2. Синтез 5-метоксибензоксазол-2-тиола.

Смесь, содержащую 2-амино-4-метоксифенол (1 экв.) и О-этилксантановую кислоту, соль калия (1,1 экв.) в пиридине нагревали при кипении с обратным холодильником в течение двух часов. Полученную смесь выливали в смесь лед/вода, содержащую соляную кислоту, получая 5-метоксибензоксазол-2-тиол в виде золотисто-коричневого твердого вещества. Масс-спектр: $\text{MH}^+=182$.

Стадия 3. Синтез 2-хлор-5-метоксибензоксазола.

Смесь, содержащую 5-метоксибензоксазол-2-тиол, нагревали в хлористом тиониле с каплей ДМФ. Полученную смесь концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили и концентрировали. Очистка на колонке с силикагелем давала 2-хлор-5-метоксибензоксазол в виде белого твердого вещества. Масс-спектр: $\text{MH}^+=184$.

Стадия 4. Синтез (4-бромфенил)(5-метоксибензоксазол-2-ил)амина.

Смесь, содержащую 2-хлор-5-метоксибензоксазол (1 экв.), 4-броманилин (2 экв.) и диизопропилэтиламин, нагревали при кипении с обратным холодильником в диметилформамиде. Полученную смесь концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили. Очистка на силикагеле давала (4-бромфенил)-(5-метоксибензоксазол-2-ил)амин. Масс-спектр: $\text{MH}^+=318$.

Стадия 5. Синтез 2-[(4-бромфенил)амино]бензоксазол-5-ола.

Смесь (4-бромфенил)(5-метоксибензоксазол-2-ил)амина и бромисто-водородной кислоты (48%) подвергали микроволновому облучению при 150°C в течение 6 мин, получая 2-[(4-бромфенил)амино]бензоксазол-5-ол. Масс-спектр: $\text{MH}^+=305$.

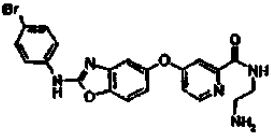
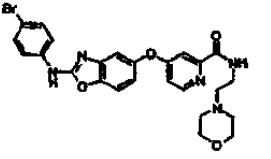
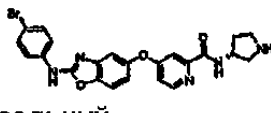
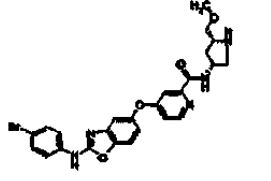
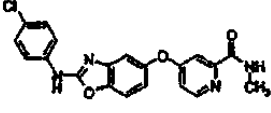
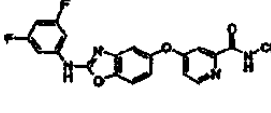
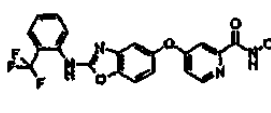
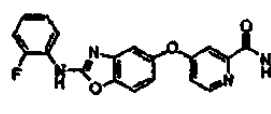
Стадия 6. Синтез (4-{2-[(4-бромфенил)амино]бензоксазол-5-илокси}-(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид.

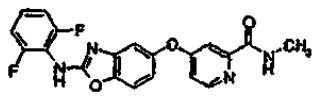
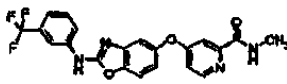
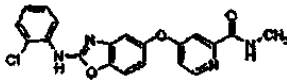
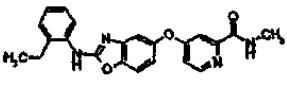
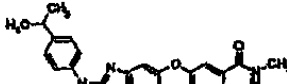
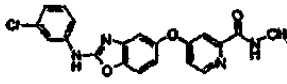

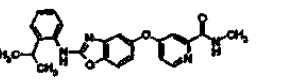

Смесь, содержащую 2-[(4-бромфенил)амино]бензоксазол-5-ол (1 экв.), бис(триметилсилил)амид ка-

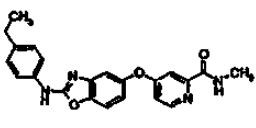

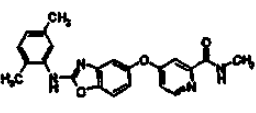
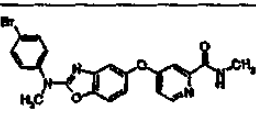
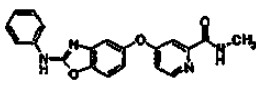
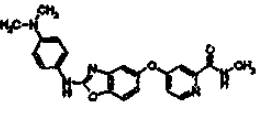
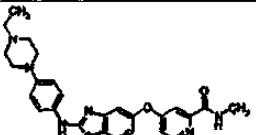
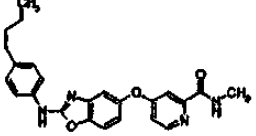
лия (4 экв.), перемешивали в диметилформамиде в течение 30 мин при комнатной температуре. К данной смеси добавляли 4-хлор(2-пиридил)-N-метил-карбоксамид (1 экв.) и карбонат калия (1,2 экв.) и подвергали ее микроволновому облучению в течение 6 мин при 150°C. Реакционную смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором соли, сушили, фильтровали и концентрировали. Очистка препаративной жидкостной хроматографией целевой продукт. Масс-спектр: MH^+ =439.

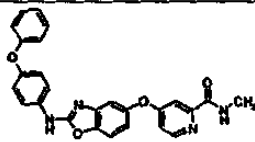
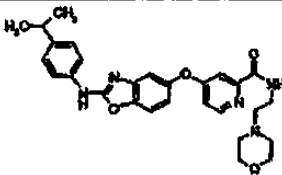
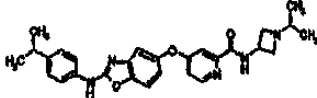
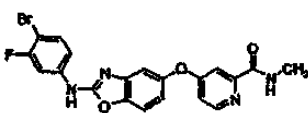
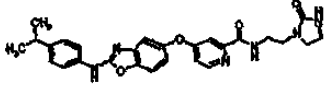
Соединения, представленные в следующей табл. 5 (примеры 452-481), были получены в соответствии со способом, описанным для примеров 449-451.

Таблица 5

Пример	Структура	Название	MH^+
452		N-(2-аминоэтил)-4-({2-[(4-бромфенил)амино]-1,3-бензоксазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	469, 3
453		4-({2-[(4-бромфенил)амино]-1,3-бензоксазол-5-ил}окси)-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	539, 4
454	 хиральный	4-({2-[(4-бромфенил)амино]-1,3-бензоксазол-5-ил}окси)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид	495, 3
455	 хиральный	4-({2-[(4-бромфенил)амино]-1,3-бензоксазол-5-ил}окси)-N-[(3R, 5R)-5-[(метилокси)метил]пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид	539, 4
456		4-({2-[(4-хлорфенил)амино]-1,3-бензоксазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	395, 8
457		4-({2-[(3,5-дифторфенил)амино]-1,3-бензоксазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	397, 4
458		N-метил-4-({2-[(2-(трифторметил)фенил)амино]-1,3-бензоксазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	429, 4
459		4-({2-[(2-фторфенил)амино]-1,3-бензоксазол-5-илокси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	379, 4

460		4-((2-((2,6-дифторфенил)амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	397,4
461		N-метил-4-((2-((3-(трифторметил)фенил)амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	429,4
462		4-((2-((2-хлорфенил)амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	395,8
463		4-((2-((2-этилфенил)амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	389,4
464		N-метил-4-((2-((4-(1-метилэтил)фенил)амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	403,5
465		4-((2-((3-хлорфенил)амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	395,8
466		N-метил-4-((2-((4-(трифторметил)окси)фенил)амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	445,4
467		N-метил-4-((2-((2-(1-метилэтил)фенил)амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	403,5
468		4-((2-((3,4-дихлорфенил)амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	430,3

469		4-((2-((4-этилфенил)амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	389,4
470	 хиральный	4-((2-((4-(1-метилэтил)фенил)амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)-N-((3R)-пирролидин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид	458,5
471		4-((2-((2,5-диметилфенил)амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	389,4
472		4-((2-((4-бромфенил)(метил)амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	454,3
473		N-метил-4-((2-((фениламино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	361,4
474		4-((2-((4-(диметиламино)фенил)амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	404,4
475		4-((2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	473,5
476		4-((2-((4-(4-бутилфенил)амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)-N-метил-пиридин-2-карбоксамид	417,5

477		N-метил-4-[(2-({4-(фенилокси)фенил}амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	453,5
478		4-[(2-({4-(1-метилэтил)фенил}амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси]-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	502,6
479		N-[1-(1-метилэтил)азетидин-3-ил]-4-[(2-({4-(1-метилэтил)фенил}амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	486,6
480		4-2-[(4-бром-3-фторфенил)амино]-1,3-бензоксазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	458,3
481		4-[(2-({4-(1-метилэтил)фенил}амино)-1,3-бензоксазол-5-ил)окси]-N-[2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	501,6

Пример 482. Синтез [4-(2-[4-(диметиламино)фенил]амино-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пирролидинилэтил) карбоксиамида.

Стадия 1. Синтез 4-(2-[4-(диметиламино)фениламино-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновой кислоты.

К трет-бутил-4-[3-амино-4-(метиламино)фенокси]пиридин-2-карбоксилату (1 экв.) в метаноле добавляли 4-(диметиламино)бензолизотиоцианат (1 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Образование соответствующей тиомочевины контролировали ЖХ/масс-спектроскопией. Смесь затем концентрировали и добавляли к ней тетрагидрофуран и гидрохлорид 1-этил-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (2 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. В осадок из реакционной смеси выпадал трет-бутил-4-(2-{{4-(диметиламино)фенил}амино}-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоксилат. К нему в хлористом метиле добавляли трифторуксусную кислоту и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную 4-(2-{{4-(диметиламино)фениламино}-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновую кислоту очищали препаративной хроматографией. Масс-спектр: $MH^+ = 403$.

Стадия 2. Синтез [4-(2-{4-(диметиламино)фениламино-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))-N-(2-пирролидинилэтил)карбоксиамида.

К 4-(2-{4-(диметиламино)фениламино}-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновой кислоте (1 экв.) в тетрагидрофуране добавляли 2-пирролидинилэтиламин (2 экв.), HBTU (2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (4 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и с помощью препаративной хроматографии получали [4-(2-[4-(диметиламино)фенил]амино-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пирролидинилэтил)карбоксамид. Масс-спектр: $MH^+ = 498$.

Пример 483. Синтез [4-(2-[4-бром-3-метилфенил]амино-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пирролидинилэтил)карбоксиамида.

Стадия 1. Синтез 4-{2-[(4-бром-3-метилфенил)амино]-1-метил-бензимидазол-5-илокси}пиридин-2-карбоновой кислоты.

К трет-бутил-4-[3-амино-4-(метиламино)фенокси]пиридин-2-карбоксилату (1 экв.) в метаноле до-

бавляли 4-бром-3-метилбензолизотиоцианат (1 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Образование соответствующей тиомочевины контролировали ЖХ/масс-спектроскопией. К смеси затем добавляли йодметан (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Образование трет-бутил 4-(2-{[4-бром-3-метилфенил]амино}-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоксилата контролировали ЖХ/масс-спектроскопией. К нему в хлористом метиле добавляли трифторуксусную кислоту и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную 4-(2-{4-бром-3-метилфениламино}-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновую кислоту очищали препаративной хроматографией. Масс-спектр: $MH^+ = 452$.

Стадия 2. Синтез [4-(2-(4-бром-3-метилфенил)амино-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пирролидинилэтил)карбоксамида.

К 4-(2-{4-бром-3-метилфениламино}-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновой кислоте (1 экв.) в тетрагидрофуране добавляли 2-пирролидинилэтиламин (2 экв.), HBTU (2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (4 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и с использованием препаративной хроматографии получали [4-(2-[4-бром-3-метилфенил]амино-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пирролидинилэтил)карбоксамида. Масс-спектр: $MH^+ = 549$.

Пример 484. Синтез [4-(2-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пирролидинилэтил)карбоксамида.

Стадия 1. Синтез 4-{2-[(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}пиридин-2-карбоновой кислоты.

К трет-бутил-4-[3-амино-4-(метиламино)феноксипиридин-2-карбоксилату (1 экв.) в метаноле добавляли 2-фтор-5-(трифторметил)бензолизотиоцианат (1 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Образование соответствующей тиомочевины контролировали ЖХ/масс-спектроскопией. К ней затем добавляли йодметан (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Образование трет-бутил-4-(2-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]амино}-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоксилата контролировали ЖХ/масс-спектроскопией. К нему в хлористом метиле добавляли трифторуксусную кислоту и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную 4-(2-(2-фтор-5-(трифторметил)фениламино)-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновую кислоту очищали препаративной хроматографией. Масс-спектр: $MH^+ = 446$.

Стадия 2. Синтез [4-(2-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пирролидинилэтил)карбоксамида.

К 4-(2-(2-фтор-5-(трифторметил)фениламино)-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновой кислоте (1 экв.) в тетрагидрофуране добавляли 2-пирролидинилэтиламин (2 экв.), HBTU (2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (4 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и с использованием препаративной хроматографии получали [4-(2-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]амино-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пирролидинилэтил)карбоксамида. Масс-спектр: $MH^+ = 542$.

Пример 485. Синтез [4-(2-(4-бром-3-фторфенил)амино-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пиперидилэтил)карбоксамида.

Стадия 1. Синтез 4-{2-[(4-бром-3-фторфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}пиридин-2-карбоновой кислоты.

К трет-бутил-4-[3-амино-4-(метиламино)феноксипиридин-2-карбоксилату (1 экв.) в метаноле добавляли 4-бром-3-фторбензолизотиоцианат (1 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Образование соответствующей тиомочевины контролировали ЖХ/масс-спектроскопией. К ней затем добавляли йодметан (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Образование трет-бутил-4-(2-{[4-бром-3-фторфенил]амино}-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоксилата контролировали ЖХ/масс-спектроскопией. К нему в хлористом метиле добавляли трифторуксусную кислоту и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную 4-(2-(4-бром-3-фторфениламино)-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновую кислоту очищали препаративной хроматографией. Масс-спектр: $MH^+ = 456$.

Стадия 2. Синтез [4-(2-(4-бром-3-фторфенил)амино-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пиперидилэтил)карбоксамида.

К 4-(2-(4-бром-3-фторфениламино)-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновой кислоте (1 экв.) в тетрагидрофуране добавляли 2-пиперидилэтиламин (2 экв.), HBTU (2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (4 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и препаративная хроматография давала [4-(2-(4-бром-3-фторфенил)амино-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пиперидилэтил)карбоксамида. Масс-спектр: $MH^+ = 567$.

Пример 486. Синтез 4-{1-метил-2-[(4-метилфенил)амино-1-метилбензимидазол-5-илокси](2-пиридил)]-N-(2-пирролидинилэтил)карбоксамида.

Стадия 1. Синтез 4-{1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]бензимидазол-5-илокси}пиридин-2-карбоновой кислоты.

К трет-бутил-4-[3-амино-4-(метиламино)фенокси]пиридин-2-карбоксилату (1 экв.) в метаноле добавляли 4-метилбензолизотиоцианат (1 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Образование соответствующей тиомочевины контролировали ЖХ/масс-спектроскопией. К ней затем добавляли йодметан (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Образование трет-бутил-4-{1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]бензимидазол-5-илокси}пиридин-2-карбоксилата контролировали ЖХ/масс-спектроскопией. К нему в хлористом метиле добавляли трифторуксусную кислоту и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную 4-{1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]бензимидазол-5-илокси}пиридин-2-карбоновую кислоту очищали препаративной хроматографией. Масс-спектр: $MH^+ = 374$.

Стадия 2. Синтез 4-[1-метил-2-[(4-метилфенил)амино-1-метилбензимидазол-5-илокси](2-пиридил)]-N-(2-пирролидинилэтил)карбоксамида.

К 4-{1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]бензимидазол-5-илокси}пиридин-2-карбоновой кислоте (1 экв.) в тетрагидрофуране добавляли 2-пирролидинилэтиламин (2 экв.), HBTU (2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (4 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и с помощью препаративной хроматографии получали 4-{1-метил-2-[(4-метилфенил)амино-1-метилбензимидазол-5-илокси](2-пиридил)]-N-(2-пирролидинилэтил)карбоксамида. Масс-спектр: $MH^+ = 470$.

Пример 487. Синтез [4-(2-(4-этилфенил)амино-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пирролидинил)карбоксамида.

Стадия 1. Синтез 4-{2-[(4-этилфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}пиридин-2-карбоновой кислоты.

К трет-бутил-4-[3-амино-4-(метиламино)фенокси]пиридин-2-карбоксилату (1 экв.) в метаноле добавляли 4-этилбензолизотиоцианат (1 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Образование соответствующей тиомочевины контролировали ЖХ/масс-спектроскопией. К ней затем добавляли йодметан (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Образование трет-бутил-4-(2-[(4-этилфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоксилата контролировали ЖХ/масс-спектроскопией. К нему в хлористом метиле добавляли трифторуксусную кислоту и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную 4-(2-(4-этилфениламино)-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновую кислоту очищали препаративной хроматографией. Масс-спектр: $MH^+ = 388$.

Стадия 2. Синтез [4-(2-(4-этилфенил)амино-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пирролидинилэтил)карбоксамида.

К 4-(2-(4-этилфениламино)-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновой кислоте (1 экв.) в тетрагидрофуране добавляли 2-пирролидинилэтиламин (2 экв.), HBTU (2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (4 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и с помощью препаративной хроматографии получали [4-(2-[4-этилфенил]амино-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пирролидинилэтил)карбоксамида. Масс-спектр: $MH^+ = 484$.

Пример 488. Синтез [4-(2-(3-(трет-бутил)фенил)амино-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пиперидилэтил)карбоксамида.

Стадия 1. Синтез 4-{2-[(3-(трет-бутил)фенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}пиридин-2-карбоновой кислоты.

К трет-бутил-4-[3-амино-4-(метиламино)фенокси]пиридин-2-карбоксилату (1 экв.) в метаноле добавляли 3-(трет-бутил)бензолизотиоцианат (1 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Образование соответствующей тиомочевины контролировали ЖХ/масс-спектроскопией. К ней затем добавляли йодметан (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Образование трет-бутил-4-(2-{3-(трет-бутил)фенил}амино)-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоксилата контролировали ЖХ/масс-спектроскопией. К нему в хлористом метиле добавляли трифторуксусную кислоту и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную 4-(2-(3-(трет-бутил)фениламино)-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновую кислоту очищали препаративной хроматографией. Масс-спектр: $MH^+ = 416$.

Стадия 2. Синтез [4-(2-[(3-(трет-бутил)фенил)амино-1-метилбензимидазол-5-илокси](2-пиридил)]-N-(2-пиперидилэтил)карбоксамида.

К 4-(2-(3-(трет-бутил)фениламино)-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновой кислоте (1 экв.) в тетрагидрофуране добавляли 2-пиперидилэтиламин (2 экв.), HBTU (2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (4 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и с помощью препаративной хроматографии получали [4-(2-[3-(трет-бутил)фенил]амино-1-

метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пиперидилэтил)карбоксамид. Масс-спектр: MH^+ =512.

Пример 489. Синтез [4-(2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)амино)-1-метилбензимидазол-5-илокси](2-пиридил)]-N-(2-пиперидилэтил)карбоксамид.

Стадия 1. Синтез 4-{2-[(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)амино]}-1-метилбензимидазол-5-илокси} пиридин-2-карбоновой кислоты.

К трет-бутил-4-[3-амино-4-(метиламино)фенокси]пиридин-2-карбоксилату (1 экв.) в метаноле добавляли 4-хлор-3-(трифторметил)бензолизотиоцианат (1 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Образование соответствующей тиомочевины контролировали ЖХ/масс-спектроскопией. К ней затем добавляли йодметан (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Образование трет-бутил 4-(2-{[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино})-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоксилата контролировали ЖХ/масс-спектроскопией. К нему в хлористом метиле добавляли трифторуксусную кислоту и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную 4-(2-(4-хлор-3-(трифторметил)фениламино)-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновую кислоту очищали препаративной хроматографией.

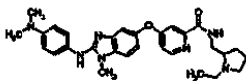
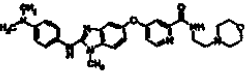
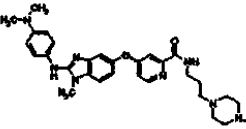
Масс-спектр: MH^+ =462.

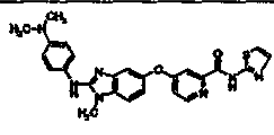
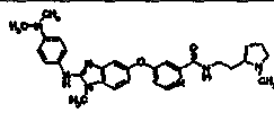
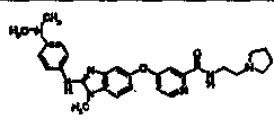
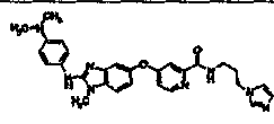
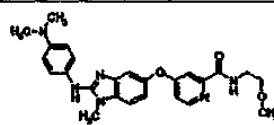
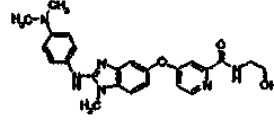
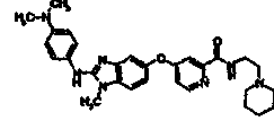
Стадия 2. Синтез [4-(2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)амино)-1-метилбензимидазол-5-илокси](2-пиридил)]-N-(2-пиперидилэтил)карбоксамид.

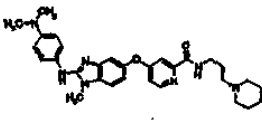
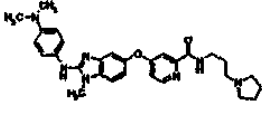
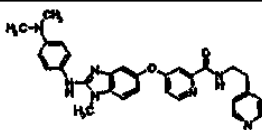
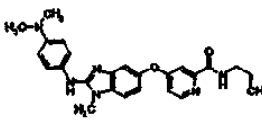
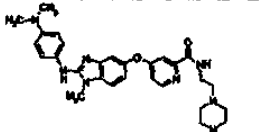
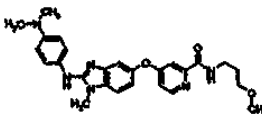
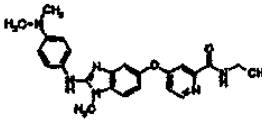
К 4-(2-(4-хлор-3-(трифторметил)фениламино)-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновой кислоте (1 экв.) в тетрагидрофуране добавляли 2-пиперидилэтиламин (2 экв.), HBTU (2 экв.) и N, N-диизопропилэтиламин (4 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и с помощью препаративной хроматографии получали [4-(2-[4-хлор-3-трифторметилфенил]амино)-1-метилбензимидазол-5-илокси](2-пиридил)]-N-(2-пиперидилэтил)карбоксамид. Масс-спектр: MH^+ = 558.

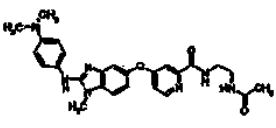
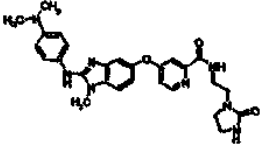
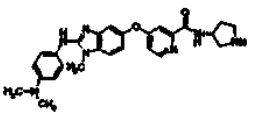
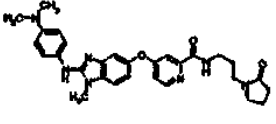
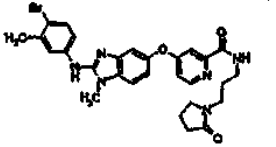
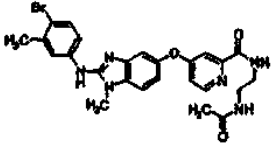
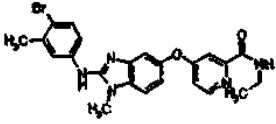
Каждое из соединений 490-626, перечисленных ниже в табл. 6, было синтезировано, как указано в правой колонке с использованием способа, описанного в одном из примеров 482-489.

Таблица 6

При мер	Молекулярная структура	Название	MH^+	Синте зиро вано как в приме ре:
490		4-[(2-[(4-(диметиламино)фенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]пиридин-2-карбоксамид	514, 6	482
491		4-[(2-[(4-(диметиламино)фенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	516, 6	482
492		4-[(2-[(4-(диметиламино)фенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	543, 7	482

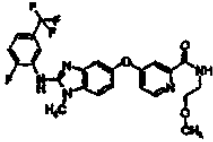
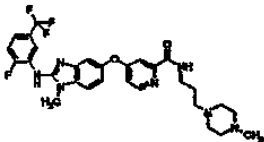
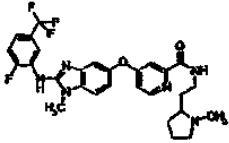
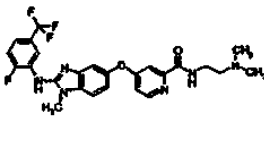
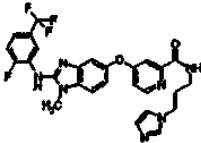
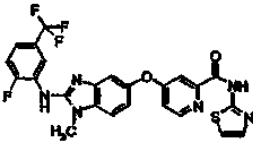
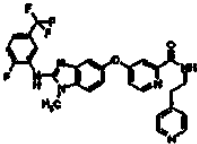
493		4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-1,3-тиазол-2-илпиридин-2-карбоксамид	486,6	482
494		4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	514,6	482
495		4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	500,6	482
496		4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(1H-имидазол-1-ил)-пропил]пиридин-2-карбоксамид	511,6	482
497		4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[2-(метилокси)этил]пиридин-2-карбоксамид	461,5	482
498		4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	447,5	482
499		4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пиперидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	514,6	482

500		4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(3-пиперидин-1-илпропил)пиридин-2-карбоксамид	528,7	482
501		4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(3-пирролидин-1-илпропил)пиридин-2-карбоксамид	514,6	482
502		4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пиридин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	508,6	482
503		4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-пропилпиридин-2-карбоксамид	445,5	482
504		4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пиперазин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	515,6	482
505		4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(метилокси)пропил]пиридин-2-карбоксамид	475,6	482
506		4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-этилпиридин-2-карбоксамид	431,5	482

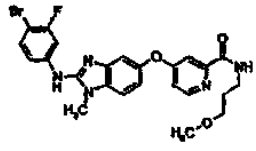
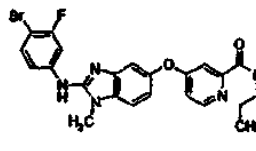
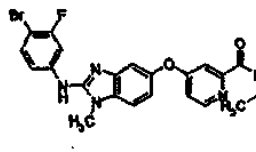
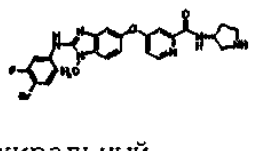
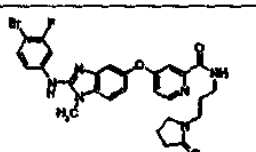
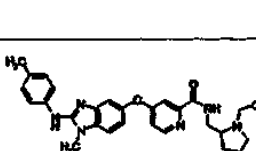
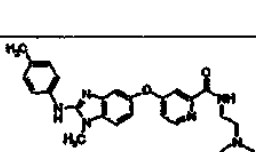
507		N-[2-(ацетиламино)этил]-4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	488,6	482
508		4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	515,6	482
509	 хиральный	4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид	472,6	482
510		4-[(2-{[4-(диметиламино)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	528,6	482
511		4-[(2-{[4-бром-3-метилфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	578,5	483
512		N-[2-(ацетиламино)этил]-4-[(2-{[4-бром-3-метилфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	538,4	483
513		4-[(2-{[4-бром-3-метилфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-этилпиридин-2-карбоксамид	481,4	483

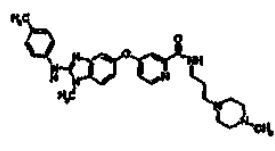
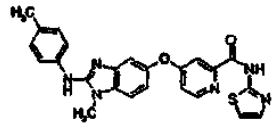
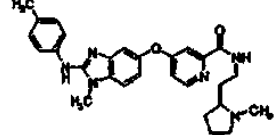
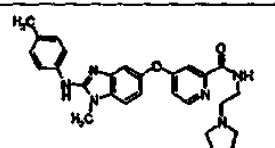
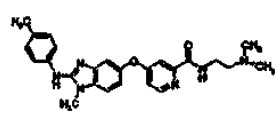
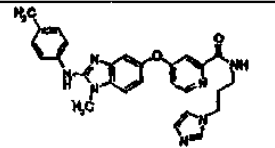
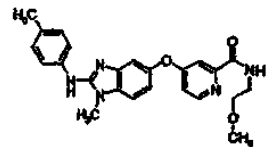
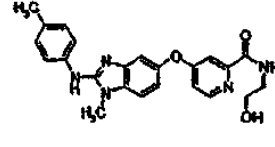
514		4-((2-((4-бром-3-метилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	566,5	483
515		4-((2-((4-бром-3-метилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(метилокси)этил]пиридин-2-карбоксамид	511,4	483
516		4-((2-((4-бром-3-метилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	593,5	483
517		4-((2-((4-бром-3-метилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид	522,4	483
518		4-((2-((4-бром-3-метилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	564,5	483
519		4-((2-((4-бром-3-метилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	561,5	483
520		4-((2-((4-бром-3-метилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-1,3-тиазол-2-ил-пиридин-2-карбоксамид	536,4	483

При мер	Молекулярная структура	Название	MH+	Синте зиро вано как в приме ре:
521		4-((2-[(4-бром-3-метилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-пропилпиридин-2-карбоксамид	495, 4	483
522		4-((2-[(4-бром-3-метилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	550, 5	483
523		4-[(2-([2-фтор-5-(трифторметил)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	490, 4	484
524		4-[(2-([2-фтор-5-(трифторметил)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	571, 5	484
525		N-[2-(ацетиламино)этил]-4-[(2-([2-фтор-5-(трифторметил)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	531, 5	484
526		N-этил-4-[(2-([2-фтор-5-(трифторметил)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	474, 4	484
527		4-[(2-([2-фтор-5-(трифторметил)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-морфолин-4-ил-этил)пиридин-2-карбоксамид	559, 5	484

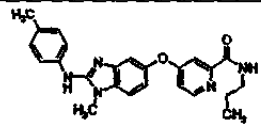
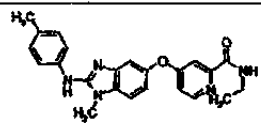
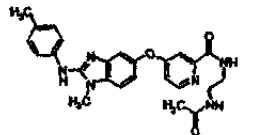
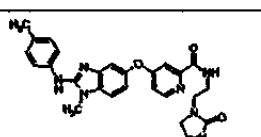
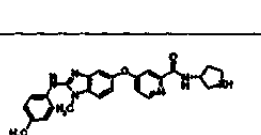
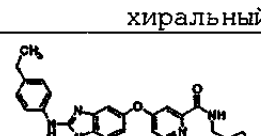
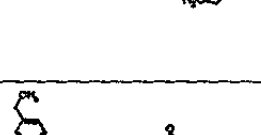

528		4-[(2-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[2-(метилокси)этил]пиридин-2-карбоксамид	504,5	484
529		4-[(2-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	586,6	484
530		4-[(2-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	557,6	484
531		N-[2-(диметиламино)этил]-4-[(2-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	517,5	484
532		4-[(2-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	554,5	484
533		4-[(2-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-1,3-тиазол-2-илпиридин-2-карбоксамид	529,5	484
534		4-[(2-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пиридин-4-илэтил)-2-карбоксамид	551,5	484

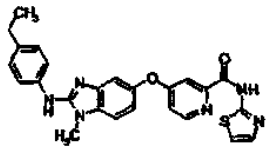
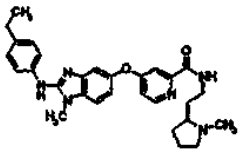
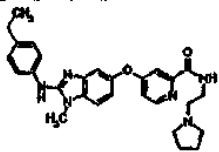
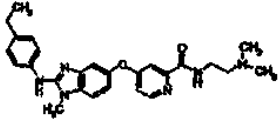
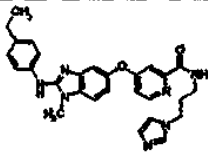
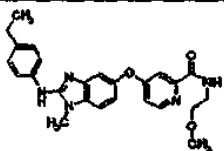
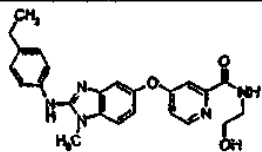
535		4-((2-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-пропилпиридин-2-карбоксамид	488,5	484
536		4-((2-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	543,5	484
537		4-((2-((4-бром-3-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(1-этилпирролидин-2-ил)метилпиридин-2-карбоксамид	568,5	485
538		4-((2-((4-бром-3-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	568,5	485
539		4-((2-((4-бром-3-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(метилокси)этил]пиридин-2-карбоксамид	515,4	485
540		4-((2-((4-бром-3-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пиперидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	568,5	485
541		4-((2-((4-бром-3-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пиридин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	562,4	485

542		4-((2-((4-бром-3-фторфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(3-(метилокси)пропил)пиридин-2-карбоксамид	529, 4	485
543		4-((2-((4-бром-3-фторфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-пропилпиридин-2-карбоксамид	499, 4	485
544		4-((2-((4-бром-3-фторфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-этилпиридин-2-карбоксамид	485, 3	485
545	 хиральный	4-((2-((4-бром-3-фторфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-((3R)-пирролидин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид	526, 4	485
546		4-((2-((4-бром-3-фторфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил)пиридин-2-карбоксамид	582, 4	485
547		N-((1-этилпирролидин-2-ил)метил)-4-((1-метил-2-((4-метилфенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	485, 6	486
548		4-((1-метил-2-((4-метилфенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	487, 6	486

549		4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	514,6	486
550		4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-1,3-тиазол-2-илпиридин-2-карбоксамид	457,5	486
551		4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	485,6	486
552		4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	471,6	486
553		N-[2-(диметиламино)этил]-4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	445,5	486
554		N-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]-4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	482,6	486
555		4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(метилокси)этил]-пиридин-2-карбоксамид	432,5	486
556		N-(2-гидроксиэтил)-4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	418,5	486

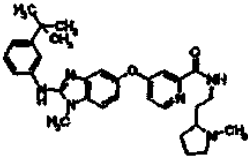
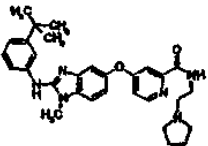
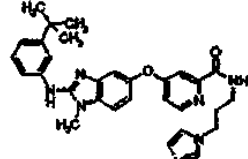
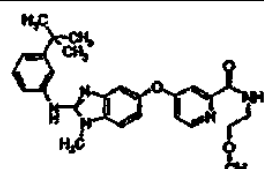
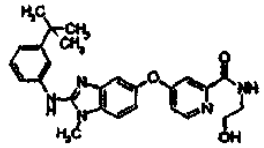
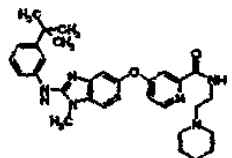
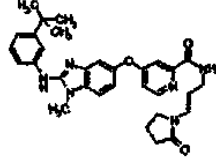
557		4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пиперидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	485,6	486
558		4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	499,6	486
559		4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(3-пиперидин-1-пропил)пиридин-2-карбоксамид	499,6	486
560		4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(3-пирролидин-1-пропил)пиридин-2-карбоксамид	485,6	486
561		4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пиридин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	479,6	486
562		4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пиперазин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	486,6	486
563		4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[3-(метилокси)пропил]пиридин-2-карбоксамид	446,5	486

564		4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-пропилпиридин-2-карбоксамид	416,5	486
565		N-этил-4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-пиридин-2-карбоксамид	402,5	486
566		N-[2-ацетиламино)этил]-4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-пиридин-2-карбоксамид	459,5	486
567		4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	486,5	486
568	 хиральный	4-((1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[(3R)пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид	443,5	486
569		4-((2-[(4-этилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]пиридин-2-карбоксамид	499,6	487
570		4-((2-[(4-этилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	501,6	487
571		4-((2-[(4-этилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	528,7	487

572		4-((2-((4-этилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-1,3-тиазол-2-илпиридин-2-карбоксамид	471,6	487
573		4-((2-((4-этилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	499,6	487
574		4-((2-((4-этилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	485,6	487
575		N-[2-(диметиламино)этил]-4-((2-((4-этилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	459,6	487
576		4-((2-((4-этилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	496,6	487
577		4-((2-((4-этилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(метилокси)этил]пиридин-2-карбоксамид	446,5	487
578		4-((2-((4-этилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	432,5	487

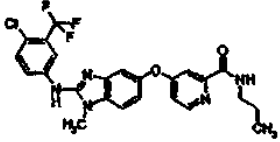
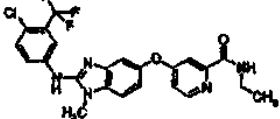
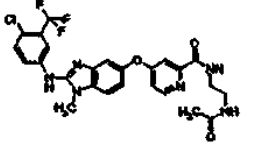
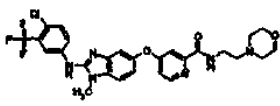
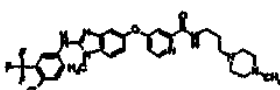
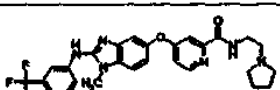
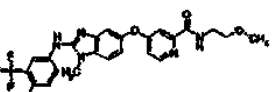
579		4-((2-((4-этилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пиперидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	499,6	487
580		4-((2-((4-этилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(3-пиперидин-1-илпропил)пиридин-2-карбоксамид	513,7	487
581		4-((2-((4-этилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(3-пирролидин-1-илпропил)пиридин-2-карбоксамид	499,6	487
582		4-((2-((4-этилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пиридин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	493,6	487
583		4-((2-((4-этилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пиперазин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	500,6	487
584		4-((2-((4-этилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[3-(метилокси)пропил]пиридин-2-карбоксамид	460,5	487
585		4-((2-((4-этилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-пропилпиридин-2-карбоксамид	430,5	487

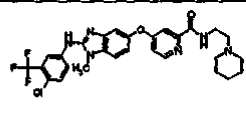
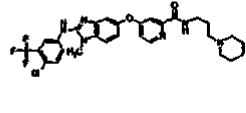
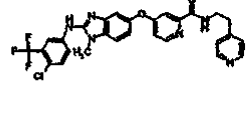
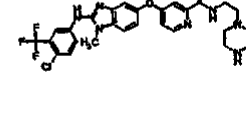
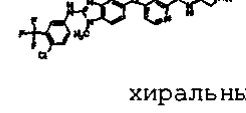
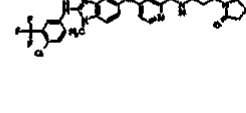
586		N-этил-4-((2-[(4-этилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	416,5	487
587		N-[2-(ацетиламино)этил]-4-((2-[(4-этилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	473,5	487
588		4-((2-[(4-этилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	500,6	487
589		4-[(2-([3-(1,1-диметилэтил)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]пиридин-2-карбоксамид	527,7	488
590		4-[(2-([3-(1,1-диметилэтил)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	529,7	488
591		4-[(2-([3-(1,1-диметилэтил)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	556,7	488
592		4-[(2-([3-(1,1-диметилэтил)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-1,3-тиазол-2-илпиридин-2-карбоксамид	499,6	488

593		4-[(2-[[3-(1,1- диметилэтил) фенил] амино)- 1-метил-1Н-бензимидазол-5- ил) окси]-N-[2-(1- метилпирролидин-2- ил) этил] пиридин-2- карбоксамид	527,7	488
594		4-[(2-[[3-(1,1- диметилэтил) фенил] амино)- 1-метил-1Н-бензимидазол-5- ил) окси]-N-(2-пирролидин- 1-илэтил) пиридин-2- карбоксамид	513,7	488
595		4-[(2-[[3-(1,1- диметилэтил) фенил] амино)- 1-метил-1Н-бензимидазол-5- ил) окси]-N-[3-(1Н- имидазол-1- ил) пропил] пиридин-2- карбоксамид	524,6	488
596		4-[(2-[[3-(1,1- диметилэтил) фенил] амино)- 1-метил-1Н-бензимидазол-5- ил) окси]-N-[2- (метилокси) этил] пиридин-2- карбоксамид	474,6	488
597		4-[(2-[[3-(1,1- диметилэтил) фенил] амино)- 1-метил-1Н-бензимидазол-5- ил) окси]-N-[2- гидроксиэтил] пиридин-2- карбоксамид	460,5	488
598		4-[(2-[[3-(1,1- диметилэтил) фенил] амино)- 1-метил-1Н-бензимидазол-5- ил) окси]-N-(2-пиперидин-1- илэтил) пиридин-2- карбоксамид	527,7	488
599		4-[(2-[[3-(1,1- диметилэтил) фенил] амино)- 1-метил-1Н-бензимидазол-5- ил) окси]-N-[3-(2- оксопирролидин-1- ил) пропил] пиридин-2- карбоксамид	541,7	488

600		4-[(2-({3-(1,1- диметилэтил)фенил}амино)- 1-метил-1Н-бензимидазол-5- ил)окси]-N-(3-пиперидин-1- илпропил)пиридин-2- карбоксамид	541,7	488
601		4-[(2-({3-(1,1- диметилэтил)фенил}амино)- 1-метил-1Н-бензимидазол-5- ил)окси]-N-(3-пирролидин- 1-илпропил)пиридин-2- карбоксамид	527,7	488
602		4-[(2-({3-(1,1- диметилэтил)фенил}амино)- 1-метил-1Н-бензимидазол-5- ил)окси]-N-(2-пиридин-4- илэтил)пиридин-2- карбоксамид	521,6	488
603		4-[(2-({3-(1,1- диметилэтил)фенил}амино)- 1-метил-1Н-бензимидазол-5- ил)окси]-N-(2-пиперазин-1- илэтил)пиридин-2- карбоксамид	528,7	488
604		4-[(2-({3-(1,1- диметилэтил)фенил}амино)- 1-метил-1Н-бензимидазол-5- ил)окси]-N-[3- (метилокси)пропил]пиридин- 2-карбоксамид	488,6	488
605		4-[(2-({3-(1,1- диметилэтил)фенил}амино)- 1-метил-1Н-бензимидазол-5- ил)окси]-N-пропилпиридин- 2-карбоксамид	458,6	488
606		4-[(2-({3-(1,1- диметилэтил)фенил}амино)- 1-метил-1Н-бензимидазол-5- ил)окси]-N-этилпиридин-2- карбоксамид	444,5	488

607		N-[2-(ацетиламино)этил]-4-[(2-{[3-(1,1-диметилэтил)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	501,6	488
608		4-[(2-{[3-(1,1-диметилэтил)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	528,6	488
609		4-[(2-{[3-(1,1-диметилэтил)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид	485,6	489
610		4-[(2-{[4-хлоро-3-(трифторметил)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	574,0	489
611		4-[(2-{[4-хлоро-3-(трифторметил)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(1Н-имидазол-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	571,0	489
612		4-[(2-{[4-хлоро-3-(трифторметил)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[2-(диметиламино)этил]пиридин-2-карбоксамид	534,0	489
613		4-[(2-{[4-хлоро-3-(трифторметил)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(метилокси)пропил]пиридин-2-карбоксамид	534,9	489

614		4-[(2-([4-хлоро-3-(трифторметил) фенил] амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-пропилпиридин-2-карбоксамид	504,9	489
615		4-[(2-([4-хлоро-3-(трифторметил) фенил] амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-этилпиридин-2-карбоксамид	490,9	489
616		N-[2-(ацетиламино) этил]-4-[(2-([4-хлоро-3-(трифторметил) фенил] амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси] пиридин-2-карбоксамид	547,9	489
617		4-[(2-([4-хлоро-3-(трифторметил) фенил] амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-(2-морфолин-4-илэтил) пиридин-2-карбоксамид	576,0	489
618		4-[(2-([4-хлоро-3-(трифторметил) фенил] амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил) пропил] пиридин-2-карбоксамид	603,1	489
619		4-[(2-([4-хлоро-3-(трифторметил) фенил] амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-(2-пирролидин-1-илэтил) пиридин-2-карбоксамид	560,0	489
620		4-[(2-([4-хлоро-3-(трифторметил) фенил] амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси]-N-[2-метилокси) этил] пиридин-2-карбоксамид	520,9	489

621		4-[(2-((4-хлоро-3-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пиперидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	574,0	489
622		4-[(2-((4-хлоро-3-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(3-пиперидин-1-илпропил)пиридин-2-карбоксамид	588,0	489
623		4-[(2-((4-хлоро-3-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пиридин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	568,0	489
624		4-[(2-((4-хлоро-3-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пиперазин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	575,0	489
625	 хиральный	4-[(2-((4-хлоро-3-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид	531,9	489
626		4-[(2-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)метил]пиридин-2-карбоксамид	588,0	489

Пример 627.

Стадия 1. Синтез [4-(2-((4-(хлорметил)фенил)карбониламино)-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-метилкарбоксамид.

Раствор тиоцианата натрия (1 экв.) в ацетоне добавляли медленно к раствору 4-(хлорметил)бензоилхлорида (1 экв.) в ацетоне при 0°C. Смесь затем фильтровали в раствор {4-[3-амино-4-(метиламино)фенокси](2-пиридил)}-N-метилкарбоксамид (1 экв.) в ацетоне. Образование N-ацилтиомочевины контролировали с помощью ЖХ/масс-спектрологии. Смесь концентрировали, помещали в тетрагидрофуран, добавляли к ней гидрохлорид 1-этил-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (2 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой затем сушили и концентрировали, получая [4-(2-((4-(хлорметил)фенил)карбониламино)-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-метилкарбоксамид. Масс-спектр: MH^+ =449.

Стадия 2. Синтез N-метил {4-[1-метил-2-((4-[(4-метилпиперазинил)метил]фенил)карбониламино)бензимидазол-5-илокси](2-пиридил)} карбоксамид.

К раствору [4-(2-((4-(хлорметил)фенил)карбониламино)-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-метилкарбоксамид (1 экв.) в тетрагидрофуране добавляли метилпиперазин (4 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной хроматографии, получая N-метил {4-[1-метил-2-((4-[(4-метилпиперазинил)метил]фенил)карбониламино)бензимидазол-5-илокси](2-пиридил)} карбоксамид. Масс-спектр: MH^+ =512.

Пример 628.

Стадия 1. Синтез N-метил [4-(1-метил-2-{2-{4-(4-метилпиперазинил)метилфенил}бензимидазол-5-илокси}(2-пиридил))]карбоксамид.

К раствору {4-[3-амино-4-(метиламино)фенокси](2-пиридил)}-N-метилкарбоксамид (1 экв.) в тетрагидрофуране добавляли 4-(хлорметил)бензоилхлорид (1 экв.) и триэтиламин (2 экв.). N-Ацилирование завершалось в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и распределяли между этилацетатом и

водой. Органический слой концентрировали и к неочищенному продукту добавляли метилпиперазин (4 экв.) и тетрагидрофуран и перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и помещали в уксусную кислоту и нагревали при 60°C в течение 3 ч. Препаративная хроматография давала N-метил-[4-(1-метил-2-{2-[4-[(4-метилпиперазинил)метил]фенил}бензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]карбоксамид. Масс-спектр: $MH^+ = 470$.

Пример 629.

Стадия 1. Синтез 2-хлор-4-(3-пиридил)пиримидина.

Азот барботировали через раствор 2,4-дихлорпиримидина (1 экв.) в тетрагидрофуране и воде (3:1) в течение 0,5 ч. Добавляли хлорид бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия(II) (0,05 экв.) с последующим добавлением пиридин-3-бороновой кислоты (1 экв.) и карбоната натрия (3 экв.) и смесь нагревали до при 60°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили сульфатом натрия и концентрировали. Очистка на силикагеле давала 2-хлор-4-(3-пиридил)пиримидин. Масс-спектр: $MH^+ = 190$.

Стадия 2. Синтез 2-нитро-4-(4-(3-пиридил)пиримидин-2-илокси)фениламина.

Раствор 4-амино-3-нитрофенола (1 экв.) и 2-хлор-4-(3-пиридил)пиримидина (1 экв.) в N,N-диметилформамиде подвергали микроволновому облучению при 150°C в течение 10 мин. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и очищали на силикагеле, получая 2-нитро-4-(4-(3-пиридил)пиримидин-2-илокси)фениламин. Масс-спектр: $MH^+ = 309$.

Стадия 3. Синтез 4-(4-(3-пиридил)пиримидин-2-илокси)бензол-1,2-диамина.

Смесь, содержащую 2-нитро-4-(4-(3-пиридил)пиримидин-2-илокси)фениламин в метаноле и каталитическое количество 10% Pd/C гидрировали до исчезновения желтой окраски, получая 4-(4-(3-пиридил)пиримидин-2-илокси)бензол-1,2-диамин. Масс-спектр: $MH^+ = 279$.

Стадия 3. Синтез {4-[(4-метилпиперазинил)метил]фенил}-N-[5-(4-(3-пиридил)пиримидин-2-илокси)бензимидазол-2-ил]карбоксамида.

Раствор тиоцианата натрия (1 экв.) в ацетоне добавляли медленно к раствору 4-(хлорметил)бензоилхлорида (1 экв.) в ацетоне при 0°C. Смесь затем фильтровали в раствор 4-(4-(3-пиридил)пиримидин-2-илокси)бензол-1,2-диамина (1 экв.) в ацетоне. Образование N-ацилтиомочевины контролировали с помощью ЖХ/масс-спектроскопии. Смесь концентрировали и помещали в тетрагидрофуран, добавляли к ней гидрохлорид 1-этил-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (2 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой затем сушили и концентрировали, получая [4-(хлорметил)фенил]-N-[5-(4-(3-пиридил)пиримидин-2-илокси)бензимидазол-2-ил]карбоксамид. Его помещали в тетрагидрофуран, добавляли метилпиперазин (4 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной хроматографии, получая {4-[(4-метилпиперазинил)метил]фенил}-N-[5-(4-(3-пиридил)пиримидин-2-илокси)бензимидазол-2-ил]карбоксамид. Масс-спектр: $MH^+ = 520$.

Пример 630.

Стадия 1. Синтез 4-этил-1-[(4-нитрофенил)метилпиперазина].

К 4-(хлорметил)-1-нитробензолу (1 экв.) в тетрагидрофуране добавляли этилпиперазин (3 экв.) и перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Концентрирование смеси и пропускание ее через слой силикагеля давали 4-этил-1-(4-нитрофенил)метилпиперазин. Масс-спектр: $MH^+ = 249$.

Стадия 2. Синтез 4-[(4-этилпиперазинил)метил]фениламина.

Смесь, содержащую 4-этил-1-(4-нитрофенил)метилпиперазин в метаноле и каталитическое количество 10% Pd/C, гидрировали, получая 4-[(4-этилпиперазинил)метил]фениламин. Масс-спектр: $MH^+ = 219$.

Стадия 3. Синтез 4-[(4-этилпиперазинил)метил]бензолизотиоцианата.

К 4-[(4-этилпиперазинил)метил]фениламину в ацетоне при 0°C добавляли бикарбонат натрия (2 экв.) и тиофосген (2 экв.). Смесь доводили до температуры окружающей среды, концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили с использованием бикарбоната натрия и сульфата натрия и концентрировали, получая 4-[(4-этилпиперазинил)метил]бензолизотиоцианат. Масс-спектр: $MH^+ = 261$.

Стадия 4. Синтез [4-{2-[4-(этилпиперазинил)метил]фенил}амино)-1-метилбензимидазол-5-илокси](2-пиридил)-N-метилкарбоксамида.

К 4-[(4-этилпиперазинил)метил]бензолизотиоцианату (1 экв.) в метаноле добавляли {4-[3-амино-4-(метиламино)фенокс](2-пиридил)}-N-метилкарбоксамид (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 16 ч. Препаративная хроматография давала [4-{2-[4-(этилпиперазинил)метил]фенил}амино)-1-метилбензимидазол-5-илокси](2-пиридил)-N-метилкарбоксамид. Масс-спектр: $MH^+ = 499$.

Пример 631.

Стадия 1. Синтез 4-этил-1-(4-нитрофенил)пиперазина.

К 4-фтор-1-нитробензолу (1 экв.) в N,N-диметилформамиде добавляли этилпиперазин (2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (2 экв.) и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентри-

ровали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой затем промывали насыщенным раствором соли, сушили сульфатом натрия и концентрировали. Смесь пропускали через слой силикагеля, получая 4-этил-1-(4-нитрофенил)пиперазин. Масс-спектр: $MH^+ = 235$.

Стадия 2. Синтез 4-(4-этилпиперазинил)фениламина.

Смесь, содержащую 4-этил-1-(4-нитрофенил)пиперазин в метаноле и каталитическое количество 10% Pd/C, гидрировали, получая 4-(4-этилпиперазинил)фениламин. Масс-спектр: $MH^+ = 205$.

Стадия 3. Синтез 4-(4-этилпиперазинил)бензолизотиоцианата.

К 4-(4-этилпиперазинил)фениламину в ацетоне при 0°C добавляли бикарбонат натрия (2 экв.) и тиофосген (2 экв.). Смесь доводили до температуры окружающей среды, концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили с использованием бикарбоната натрия и сульфата натрия и концентрировали, получая 4-(4-этилпиперазинил)бензолизотиоцианат. Масс-спектр: $MH^+ = 247$.

Стадия 3. Синтез [4-(2-{[4-(этилпиперазинил)фенил]амино}-1-метил-бензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-метилкарбоксамида.

К 4-(4-этилпиперазинил)бензолизотиоцианату (1 экв.) в метаноле добавляли {4-[3-амино-4-(метиламино)фенокс](2-пиридил)}-N-метилкарбоксамида (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 16 ч. Препаративная очистка давала [4-(2-{[4-(этилпиперазинил)фенил]амино}-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-метилкарбоксамида. Масс-спектр: $MH^+ = 485$.

Пример 632.

Стадия 1. Синтез 4-[2-(4-нитрофенил)]этилморфолина.

К 4-(2-бромэтил)-1-нитробензолу (1 экв.) в тетрагидрофуране добавляли морфолин (3 экв.) и перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Концентрирование и пропускание смеси через слой силикагеля давали 4-[2-(4-нитрофенил)]этилморфолин. Масс-спектр: $MH^+ = 236$.

Стадия 2. Синтез 4-(2-морфолин-4-илэтил)фениламина.

Смесь, содержащую 4-[2-(4-нитрофенил)этил]морфолин в метаноле и каталитическое количество 10% Pd/C, гидрировали, получая 4-(2-морфолин-4-илэтил)фениламин. Масс-спектр: $MH^+ = 206$.

Стадия 3. Синтез 4-(2-морфолин-4-илэтил)бензолизотиоцианата.

К 4-(2-морфолин-4-илэтил)фениламину в ацетоне при 0°C добавляли бикарбонат натрия (2 экв.) и тиофосген (2 экв.). Смесь доводили до температуры окружающей среды, концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили с использованием бикарбоната натрия и сульфата натрия и концентрировали, получая 4-(2-морфолин-4-илэтил)бензолизотиоцианат. Масс-спектр: $MH^+ = 252$.

Стадия 4. Синтез N-метил-[4-(1-метил-2-{[4-(2-морфолин-4-илэтил)фенил]амино}бензимидазол-5-окси)(2-пиридил)]карбоксамида.

К 4-(2-морфолин-4-илэтил)бензолизотиоцианату (1 экв.) в метаноле добавляли {4-[3-амино-4-(метиламино)фенокс](2-пиридил)}-N-метилкарбоксамида (1 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Образование соответствующей тиомочевины контролировали ЖХ/масс-спектроскопией. К ней добавляли йодметан (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 3 ч. Концентрирование и последующая препаративная хроматография давали N-метил [4-(1-метил-2-{[4-(2-морфолин-4-илэтил)фенил]амино}бензимидазол-5-окси)(2-пиридил)]карбоксамида. Масс-спектр: $MH^+ = 486$.

Пример 633.

Стадия 1. Синтез [(4-нитрофенил)этил]бензиламина.

К раствору 1-(4-нитрофенил)этан-1-она (1 экв.) и фенилметиламина (1 экв.) в метаноле добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и препаративная очистка давала [(4-нитрофенил)этил]бензиламин. Масс-спектр: $MH^+ = 256$.

Стадия 2. Синтез [(4-аминофенил)этил]бензиламина.

Смесь, содержащую [(4-нитрофенил)этил]бензиламин в метаноле и каталитическое количество 10% Pd/C, гидрировали до исчезновения желтой окраски, получая [(4-аминофенил)этил]бензиламин. Масс-спектр: $MH^+ = 226$.

Стадия 3. Синтез 4-{[бензиламино]этил}бензолизотиоцианата.

К [(4-нитрофенил)этил]бензиламину в ацетоне при 0°C добавляли бикарбонат натрия (2 экв.) и тиофосген (2 экв.). Смесь доводили до температуры окружающей среды, концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили с использованием бикарбоната натрия и сульфата натрия и концентрировали, получая 4-{[бензиламино]этил}бензолизотиоцианат. Масс-спектр: $MH^+ = 268$.

Стадия 4. Синтез N-метил-(4-{1-метил-2-2-[(4-{[бензиламино]этил}фенил)амино]бензимидазол-5-илокси}-(2-пиридил))карбоксамида.

К раствору [4-(3,4-диаминофенокс)(2-пиридил)]-N-метилкарбоксамида (1 экв.) в метаноле добавляли 4-{[бензиламино]этил}бензолизотиоцианат (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 3 ч. Препаративная хроматография давала N-метил-(4-{1-метил-2-2-[(4-{[бензиламино]этил}фенил)амино]бензи-

мидазол-5-илокси}-(2-пиридил))карбоксамид. Масс-спектр: $MH^+=506$.

Пример 634.

Стадия 1. Синтез (5-фтор-2-нитрофенил)метиламина.

Раствор 5-фтор-2-нитрофениламина (1 экв.) в хлористом метиле обрабатывали трифторуксусным ангидридом (1 экв.) и перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили и упаривали. К раствору трифторацетамида (1 экв.) в смеси толуола, ацетонитрила и раствора гидроксида натрия (50%) добавляли хлорид бензилтриметиламмония (1 экв.) и диметилсульфат (1,2 экв.). Двухфазную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и упаривали. Смесь помещали в этилацетат, промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью гексана и этилацетата в соотношении 1:1, получая (5-фтор-2-нитрофенил)метиламин. Масс-спектр: $MH^+=170$.

Стадия 2. Синтез {4-[4-амино-3-(метиламино)фенокси]}(2-пиридил)}-N-метилкарбоксамида.

Смесь, содержащую 5-фтор-2-нитрофениламин (1 экв.), бис(триметилсилил)амид калия (2 экв.), перемешивали в диметилформамиде в течение 2 ч при комнатной температуре. К данной смеси добавляли (3-гидроксифенил)-N-метилкарбоксамид (1 экв.) и карбонат калия (1,2 экв.) и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором соли, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая коричневое твердое вещество. Очистка на силикагеле давала N-метил-{4-[3-(метиламино)-4-нитрофенокси]}(2-пиридил)}карбоксамид. Его помещали в метанол и гидрировали с использованием каталитического количества 10% Pd/C, получая {4-[4-амино-3-(метиламино)фенокси]}(2-пиридил)}-N-метилкарбоксамид. Масс-спектр: $MH^+=272$.

Стадия 3. Синтез (4-2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-6-илокси)-(2-пиридил)-N-метилкарбоксамида.

Раствор {4-[4-амино-3-(метиламино)фенокси]}(2-пиридил)}-N-метилкарбоксамида (1 экв.) в метаноле обрабатывали 4-бромфенилизотиоцианатом (1 экв.) и перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли йодметан (1 экв.) и перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь концентрировали, и препаративная хроматография давала (4-2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-6-илокси)-(2-пиридил)-N-метилкарбоксамид. Масс-спектр: $MH^+=452$.

Пример 635.

Стадия 1. Синтез (5-аминобензимидазол-2-ил)(4-бромфениламина).

Раствор 4-нитробензол-1,2-диамина в метаноле обрабатывали 4-бромфенилизотиоцианатом (1 экв.) и перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли йодметан (1 экв.) и перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь концентрировали и очищали на силикагеле, получая (4-бромфенил)(5-нитробензимидазол-2-ил)амин. Продукт помещали в метанол и гидрировали с использованием каталитического количества 10% Pd/C, получая (5-аминобензимидазол-2-ил)(4-бромфениламин). Масс-спектр: $MH^+=302$.

Стадия 2. Синтез 4-({2-[(4-бромфенил)амино]бензимидазол-5-ил}амино)-(2-пиридил)-N-метилкарбоксамида.

К раствору (5-аминобензимидазол-2-ил)(4-бромфениламина) (1 экв.) в N,N-диметилформамиде добавляли гидрид натрия (2 экв.) и смесь подвергали микроволновому облучению в течение 8 мин при 220°C. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, и органический слой сушили сульфатом натрия и концентрировали. Препаративная хроматография давала [4-({2-(4-бромфенил)амино}бензимидазол-5-ил)амино]}(2-пиридил)-N-метилкарбоксамид. Масс-спектр: $MH^+=437$.

Пример 636.

Стадия 1. Синтез (4-{2-[(4-бромфенил)метил]-1-метилбензимидазол-5-илокси}-(2-пиридил))-N-метилкарбоксамида.

К 4-бромфенилуксусной кислоте (1 экв.) в дихлорметане, содержащей каплю N,N-диметилформамида, при 0°C добавляли оксалилхлорид (1,2 экв.). Полученную смесь затем доводили до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали и к ней добавляли тетрагидрофуран и [4-(3,4-диаминофенокси)}(2-пиридил)]-N-метилкарбоксамид (1 экв.) и триэтиламин (1 экв.) и перемешивали в течение 2 ч. Образование продукта N-ацилирования контролировали с помощью ЖХ/масс-спектрологии. Смесь концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили сульфатом натрия, концентрировали и помещали в уксусную кислоту и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Препаративная хроматография давала (4-{2-[(4-бромфенил)метил]-1-метилбензимидазол-5-илокси}-(2-пиридил))N-метилкарбоксамид. Масс-спектр: $MH^+=451$.

Пример 637.

Стадия 1. Синтез 4-({1-метил-5-[2-(N-метилкарбамоил)(4-пиридилокси)]бензимидазол-2-ил}амино)бензойной кислоты.

К {4-[3-амино-4-(метиламино)фенокси]}(2-пиридил)}-N-метилкарбоксамиду (1 экв.) в метаноле добавляли 4-изотиоцианатобензойную кислоту (1 экв.) и перемешивали при 60°C в течение 3 ч. К смеси

затем добавляли йодметан (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 3 ч, раствор концентрировали и очищали на силикагеле, получая 4-({1-метил-5-[2-(N-метилкарбамоил)(4-пиридилокси)]бензимидазол-2-ил}амино)бензойную кислоту. Масс-спектр: $MH^+=417$.

Стадия 2. Синтез N-метил-[4-(1-метил-2-[4-(2-морфолин-4-илэтил)фенил]аминобензимидазол-5-окси)(2-пиридил)]карбоксамида CHIR-164277.

К 4-({1-метил-5-[2-(N-метилкарбамоил)(4-пиридилокси)]бензимидазол-2-ил}амино)бензойной кислоте (1 экв.) в тетрагидрофуране добавляли морфолин (2 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (4 экв.) и HBTU (2 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили сульфатом натрия. Препаративная хроматография давала N-метил [4-(1-метил-2-[4-(2-морфолин-4-илэтил)фенил]амино-бензимидазол-5-окси)(2-пиридил)]карбоксамид. Масс-спектр: $MH^+=529$.

Пример 638.

Стадия 1. Синтез 3-({1-метил-5-[2-(N-метилкарбамоил)(4-пиридилокси)]бензимидазол-2-ил}амино)бензойной кислоты.

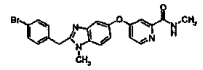
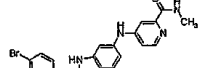
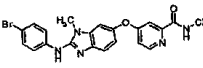
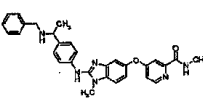
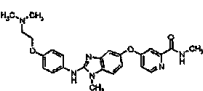
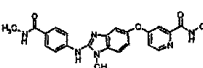
К 4-{{3-амино-4-(метиламино)фенокси}(2-пиридил)}-N-метилкарбоксамиду (1 экв.) в метаноле добавляли 3-изотиоцианатобензойную кислоту (1 экв.) и перемешивали при 60°C в течение 3 ч. К этому раствору затем добавляли йодметан (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 3 ч; растворитель концентрировали и смесь очищали на силикагеле, получая 3-({1-метил-5-[2-(N-метилкарбамоил)(4-пиридилокси)]бензимидазол-2-ил}амино)бензойную кислоту. Масс-спектр: $MH^+=417$.

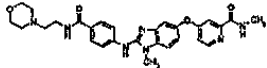
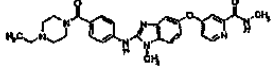
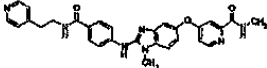
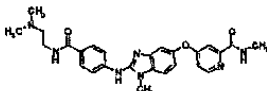
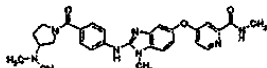
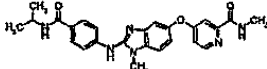
Стадия 2. Синтез N-метил-[3-(1-метил-2-[4-(2-морфолин-4-илэтил)фенил]аминобензимидазол-5-окси)(2-пиридил)]карбоксамида.

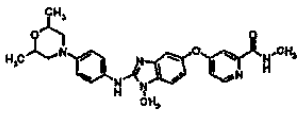
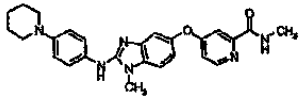
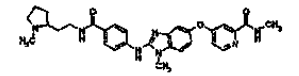
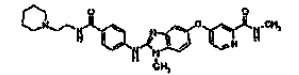
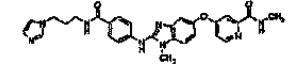
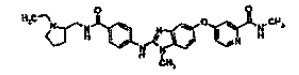
К 3-({1-метил-5-[2-(N-метилкарбамоил)(4-пиридилокси)]бензимидазол-2-ил}амино)бензойной кислоте (1 экв.) в тетрагидрофуране добавляли морфолин (2 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (4 экв.), EDCI (2 экв.) и НОАТ (1,2 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили сульфатом натрия. Препаративная хроматография давала N-метил-[3-(1-метил-2-[4-(2-морфолин-4-илэтил)фенил]амино-бензимидазол-5-окси)(2-пиридил)]карбоксамид. Масс-спектр: $MH^+=529$.

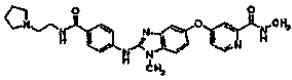
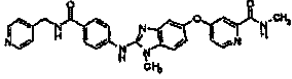
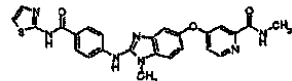
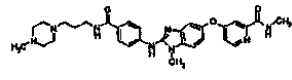
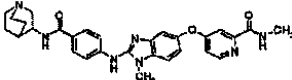
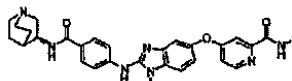
Каждое из соединений 639-698, перечисленных в табл. 7, синтезировано, как указано в правой колонке, с помощью способа, описанного в одном из примеров 627-638, или как указано иначе.

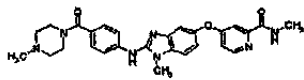
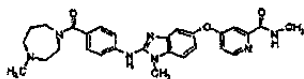
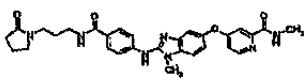
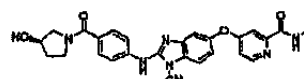
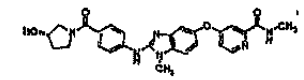
Таблица 7

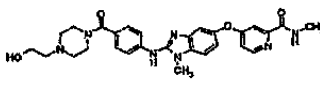
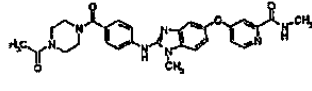
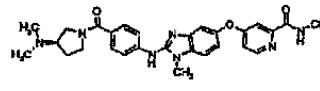
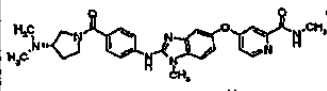
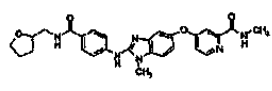
Пример	Структура	Название	MH+	Синтезировано как в примере:
639		4-({2-[(4-бромфенил)метил]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	452,3	636
640		4-({2-[(4-бромфенил)амино]-1Н-бензимидазол-6-ил}амино)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	438,3	635
641		4-({2-[(4-бромфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-6-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	453,3	634
642		N-метил-4-({1-метил-2-[(4-{(фенилметил)амино}этил)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	507,6	633
643		4-({2-[(4-{[2-(диметиламино)этил]окси}фенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	461,5	631
644		N-метил-4-({1-метил-2-[(4-{[(метиламино)карбонил]фенил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	431,5	637

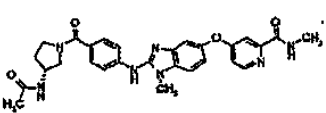
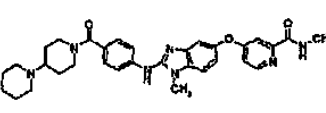
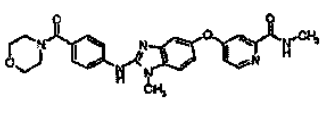
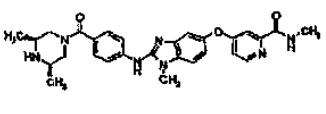
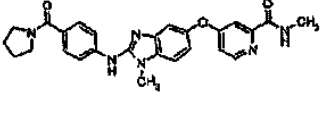
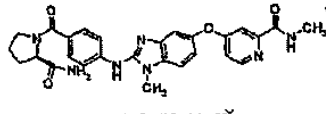
645		N-метил-4-((1-метил-2-((4-((2-морфолин-4-илэтил)амино)карбонил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	530, 6	637
646		4-([2-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)карбонил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	514, 6	637
647		N-метил-4-((1-метил-2-((4-((2-пиридин-4-илэтил)амино)карбонил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	522, 6	637
648		4-([2-([4-((2-(диметиламино)этил)амино)карбонил)фенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	488, 6	637
649		4-([2-([4-([3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]карбонил)фенил]амино)-1-этил-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	514, 6	637
650		N-метил-4-((1-метил-2-([4-((1-метилэтил)амино)карбонил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	459, 5	637

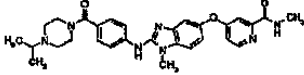
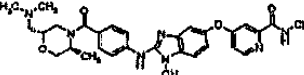
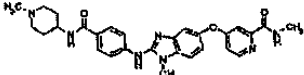
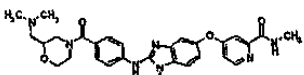

651		4-[(2-({[4-(2,6-диметилморфолин-4-ил) фенил] амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	487,6	120а
652		N-метил-4-({1-метил-2-[(4-пиперидин-1-илфенил) амино]-1Н-бензимидазол-5-ил) окси) пиридин-2-карбоксамид	457,5	120а
653		N-метил-4-[(1-метил-2-({[4-({2-(1-метилпирролидин-2-ил) этил] амино} карбонил) фенил] амино)-1Н-бензимидазол-5-ил) окси) пиридин-2-карбоксамид	528,6	637
654		N-метил-4-({1-метил-2-[(4-({[2-пиперидин-1-илэтил] амино} карбонил) фенил] амино)-1Н-бензимидазол-5-ил) окси) пиридин-2-карбоксамид	528,6	637
655		4-[(2-({[4-({[3-(1Н-имидазол-1-ил) пропил] амино} карбонил) фенил] амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	525,	637
656		4-[(2-({[4-({[1-этилпирролидин-2-ил) метил] амино} карбонил) фенил] амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил) окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	528,6	637

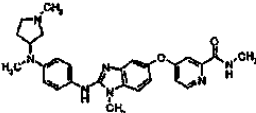
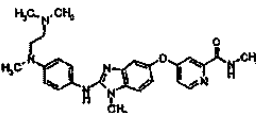

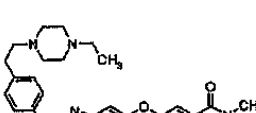
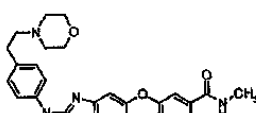

657		N-метил-4-((1-метил-2-[(4-[(2-пирролидин-1-илэтил)амино]карбонил)фенил]амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	514, 6	637
658		N-метил-4-((1-метил-2-[(4-[(4-(пиридин-4-илметил)амино]карбонил)фенил]амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	508, 6	637
659		N-метил-4-((1-метил-2-((4-[(1,3-тиазол-2-иламино)карбонил]фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	500, 6	637
660		N-метил-4-[(1-метил-2-((4-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)амино)карбонил)фенил]амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	557, 7	637
661		4-([2-((4-[(1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иламино)карбонил]фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	526, 6	637
662	 хиральный	4-([2-((4-[(3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иламино]карбонил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	526, 6	637

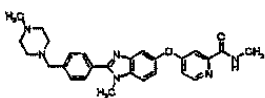
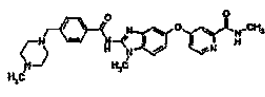
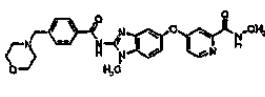
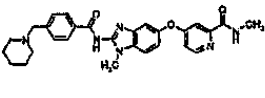
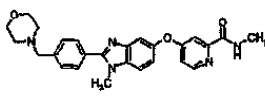
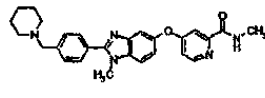
663		N-метил-4-({[1-метил-2-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил) карбонил] фенил) амино]-1H-бензимидазол-5-ил} окси} пиридин-2-карбоксамид	500, 6	637
664		N-метил-4-({[1-метил-2-({4-[(4-метил-1,4-диазепан-1-ил) карбонил] фенил) амино]-1H-бензимидазол-5-ил} окси} пиридин-2-карбоксамид	514, 6	637
665		N-метил-4-({[1-метил-2-({4-[(3-(2-оксопирролидин-1-ил) пропил) амино] карбонил] фенил) амино]-1H-бензимидазол-5-ил} окси} пиридин-2-карбоксамид	542, 6	637
666	 хиральный	4-({2-[(4-({(3R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил) карбонил] фенил) амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил} окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	487, 5	637
667	 хиральный	4-({2-[(4-({(3S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил) карбонил] фенил) амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил} окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	487, 5	637

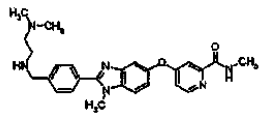
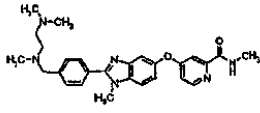
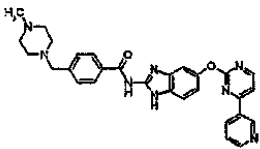
668		4-((2-((4-((4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)карбонил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	530,6	637
669		4-((2-((4-((4-ацетилпиперазин-1-ил)карбонил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	528,6	637
670	 хиральный	4-((2-((4-((3R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)карбонил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	514,6	637
671	 хиральный	4-((2-((4-((3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)карбонил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	514,6	637
672		N-метил-4-(1-метил-2-((4-((4-(тетрагидрофуран-2-ил)этил)амино)карбонил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	501,6	637

673	 хиральный	4-((2-((4-((3R)-3-(ацетиламино)пирролидин-1-ил]карбонил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	528,6	637
674		4-((2-((4-((1,4'-бипиперидин-1'-илкарбонил)фенил)амин)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	568,7	637
675		N-метил-4-((1-метил-2-((4-(морфолин-4-илкарбонил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	487,5	637
676		4-((2-((4-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]карбонил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	514,6	637
677		N-метил-4-((1-метил-2-((4-(пирролидин-1-ил-карбонил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	471,5	637
678	 хиральный	4-((2-((4-((2R)-2-(аминокарбонил)пирролидин-1-ил]карбонил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	514,6	637

679		N-метил-4-((1-метил-2-((4-((1-метилэтил)пиперазин-1-ил)карбонил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	528,6	637
680	 хиральный	4-((2-((4-((2R,5S)-2-((диметиламино)метил)-5-метилморфолин-4-ил)карбонил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	558,7	637
681		N-метил-4-((1-метил-2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)карбонил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	514,6	637
682		4-((2-((4-((2-((диметиламино)метил)морфолин-4-ил)карбонил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-этилпиридин-2-карбоксамид	544,6	637
683		4-((2-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	500,6	630

684		N-метил-4-([1-метил-2-({4-[метил(1-метилпирролидин-3-ил)амино]фенил}амино)-1H-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	486,6	631
685		4-([2-({4-[2-(диметиламино)этил](метил)амино]фенил}амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	474,6	631
686		4-([2-({4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил}амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	486,6	631
687		4-([2-({4-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил]фенил}амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	514,6	632
688		N-метил-4-([1-метил-2-({4-(2-морфолин-4-илэтил)фенил}амино)-1H-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	487,6	632
689		N-метил-4-([1-метил-2-({4-(2-пиперидин-1-илэтил)фенил}амино)-1H-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	485,6	632

690		N-метил-4-({1-метил-2-[(4-{(4-метилпиперазин-1-ил)метил}фенил)-1H-бензимидазол-5-ил]окси}пиридин-2-ил)карбоксамид	471,6	628
691		N-метил-4-({1-метил-2-[(4-{(4-метилпиперазин-1-ил)метил}фенил)карбонил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	514,6	627
692		N-метил-4-({1-метил-2-[(4-{(морфолин-4-илметил)фенил)карбонил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил]окси}пиридин-2-карбоксамид	501,6	627
693		N-метил-4-({1-метил-2-[(4-{(пиперидин-1-илметил)фенил)карбонил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил]окси}пиридин-2-карбоксамид	499,6	627
694		N-метил-4-({1-метил-2-[(4-{(морфолин-4-илметил)фенил]-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	458,5	628
695		N-метил-4-({1-метил-2-[(4-{(пиперидин-1-илметил)фенил]-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	456,6	628

696		4-((2-((4-((2-(диметиламино)этил)амино)метил)фенил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	459, 6	628
697		4-((2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)метил)фенил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	473, 6	628
698		4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-N-((5-((4-пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)окси)-1H-бензимидазол-2-ил)бензамид	521, 6	629

Пример 699.

Стадия 1. Синтез {4-[2-метокси-4-(метиламино)-5-нитрофенокси](2-пиридил)}-N-метилкарбоксамида.

К перемешиваемому раствору концентрированной азотной кислоты (22 экв.) добавляли 2H-бензо[d]-1,3-диоксалан (1 экв.) при 0-10°C в течение 0,5 ч и перемешивали дополнительно в течение 0,5 ч. К данной реакционной смеси затем добавляли по каплям концентрированную серную кислоту (0,06 экв.) при 0-10°C в течение 0,5 ч и перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Затем выливали на дробленый лед, и отделившееся твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили, получая 5,6-динитро-2h-бензо [d]-1,3-диоксалан. Масс-спектр: MH^+ 212.

Стадия 2. Синтез метил(6-нитро(2h-бензо[3,4-d]-1,3-диоксалан-5-ил)амин).

К перемешиваемому раствору метиламина в смеси простого эфира и этанола (1,5:1) добавляли 5,6-динитро-2h-бензо[d]-1,3-диоксалан и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Растворитель упаривали в вакууме, твердое вещество промывали водой и сушили, получая метил(6-нитро(2h-бензо[3,4-d]-1,3-диоксалан-5-ил))амин. Масс-спектр: MH^+ 196.

Стадия 3. Синтез 2-метокси-4-(метиламино)-5-нитрофенола.

К перемешиваемому раствору метанола медленно добавляли металлический натрий (4,8 экв.) при температуре окружающей среды с последующим добавлением метил(6-нитро(2h-бензо[3,4-d]-1,3-диоксалан-5-ил))амин (1 экв.) и перемешивали в течение 2 ч. Смесь затем нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 0,5 ч и разбавляли водой. После охлаждения до температуры окружающей среды отделившееся твердое вещество отфильтровывали и сушили, получая 2-метокси-4-(метиламино)-5-нитрофенол в виде красного твердого вещества. Масс-спектр: MH^+ 198.

Стадия 4. Синтез {4-[2-метокси-4-(метиламино)-5-нитрофенокси](2-пиридил)}-N-метилкарбоксамида.

К перемешиваемому раствору 2-метокси-4-(метиламино)-5-нитрофенола (1 экв.) в N,N-диметилацетамиде добавляли трет-бутоксид калия (1,2 экв.) и продолжали перемешивание при температуре окружающей среды до отверждения смеси. К смеси затем добавляли (3-хлорфенил)-N-метилкарбоксамид (1 экв.) и безводный карбонат калия (1 экв.) и полученную смесь нагревали до 50°C, при этом твердое вещество становилось жидким. Смесь затем нагревали при 110°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды растворитель отгоняли и полученное твердое вещество экстрагировали этилацетатом с использованием устройства сокслета в течение 48 ч. Органический слой охлаждали до 0°C, при этом продукт кристаллизовался из этилацетата, давая {4-[2-метокси-4-(метиламино)-5-нитрофенокси](2-пиридил)}-N-метилкарбоксамид. Масс-спектр: MH^+ 332.

Стадия 5. Синтез 4-{2-[(4-хлорфенил)амино]-6-метокси-1-метилбензимидазол-5-илокси}пиридин-2-карбоновой кислоты.

К трет-бутил-4-[3-амино-6-метокси-4-(метиламино)фенокси]пиридин-2-карбоксилату (1 экв.) в метаноле добавляли 4-хлорбензолизотиоцианат (1 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Образование соответствующей тиомочевины контролировали ЖХ/масс-спектроскопией. К смеси затем добавляли йодметан (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Образование трет-бутил-4-(2-{[4-хлорфенил]амино}-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоксилата

контролировали ЖХ/масс-спектрометрией. К нему в хлористом метиле добавляли трифторуксусную кислоту и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную 4-(2-(4-хлорфениламино)-6-метокси-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновую кислоту очищали препаративной хроматографией. Масс-спектр: $MH^+ = 424$.

Стадия 6. Синтез [4-(2-(4-хлорфениламино)-6-метокси-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пирролидинилэтил)карбоксамида.

К 4-(2-(4-хлорфениламино)-6-метокси-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновой кислоте (1 экв.) в тетрагидрофуране добавляли 2-пирролидинилэтиламин (2 экв.), HBTU (2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (4 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и с помощью препаративной хроматографии получали 4-(2-[4-хлорфениламино]-6-метокси-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)-N-(2-пирролидинилэтил)карбоксамида. Масс-спектр: $MH^+ = 522$.

Пример 700.

Стадия 1. Синтез 4-{2-[(4-бром-3-метилфениламино)-6-метокси-1-метилбензимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбонной кислоты}.

К трет-бутил-4-[3-амино-6-метокси-4-(метиламино)фенокси]пиридин-2-карбоксилату (1 экв.) в метаноле добавляли 4-бром-3-метилбензолизотиоцианат (1 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Образование соответствующей тиомочевины контролировали ЖХ/масс-спектрометрией. К смеси затем добавляли йодметан (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Образование трет-бутил-4-(2-{[4-бром-3-метилфениламино]-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоксилата контролировали ЖХ/масс-спектрометрией. К нему в хлористом метиле добавляли трифторуксусную кислоту и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную 4-(2-(4-бром-3-метилфениламино)-6-метокси-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновую кислоту очищали препаративной хроматографией. Масс-спектр: $MH^+ = 482$.

Стадия 2. Синтез [4-(2-(4-бром-3-метилфениламино)-6-метокси-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пирролидинилэтил)карбоксамида.

К 4-(2-(4-бром-3-метилфениламино)-6-метокси-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновой кислоте (1 экв.) в тетрагидрофуране добавляли 2-пирролидинилэтиламин (2 экв.), HBTU (2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (4 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и с помощью препаративной хроматографии получали [4-(2-[4-бром-3-метилфениламино]-6-метокси-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-(2-пирролидинилэтил)карбоксамида. Масс-спектр: $MH^+ = 579$.

Пример 701.

Стадия 1. Синтез 4-{3-[3-(3-изопропилфенил)тиоуреидо]-4-метиламинофенокси}пиридин-2-карбонной кислоты.

К трет-бутил-4-[3-амино-4-(метиламино)фенокси]пиридин-2-карбоксилату (1 экв.) в метаноле добавляли 3-изопропилбензолизотиоцианат (1 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Образование соответствующей тиомочевины контролировали ЖХ/масс-спектрометрией. К ней затем добавляли йодметан (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Образование 4-{3-[3-(3-изопропилфенил)тиоуреидо]-4-метиламинофенокси}пиридин-2-карбоксилата контролировали ЖХ/масс-спектрометрией. К нему в хлористом метиле добавляли трифторуксусную кислоту и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную 4-(2-(4-бром-3-метилфениламино)-1-метилбензимидазол-5-илокси)пиридин-2-карбоновую кислоту очищали препаративной хроматографией. Масс-спектр: $MH^+ = 437$.

Стадия 2. Синтез (2-пирролидин-1-ил-этил)амида 4-[2-(3-изопропилфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты.

К 4-{3-[3-(3-изопропилфенил)тиоуреидо]-4-метиламинофенокси}пиридин-2-карбоновой кислоте (1 экв.) в тетрагидрофуране добавляли 2-пирролидинилэтиламин (2 экв.), EDCI (2 экв.), HOAT (1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (4 экв.) и перемешивали при температуре среды в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и с помощью препаративной хроматографии получали (2-пирролидин-1-ил-этил)амид 4-[2-(3-изопропилфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты. Масс-спектр: $MH^+ = 499$.

Пример 702.

Стадия 1. Синтез 3-хлор-4-(2-метил-5-нитрофенил)пиридина.

Азот барботировали через раствор 2-бром-1-метил-4-нитробензола (1 экв.) в смеси диметоксиэтана и воды (3:1) в течение 0,5 ч. Добавляли хлорид бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (0,05 экв.) с последующим добавлением гидрата 3-хлор-4-пиридин-бороновой кислоты (1 экв.) и карбоната натрия (3 экв.) и смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили сульфатом натрия и концентрировали. Очистка на силикагеле давала 3-хлор-4-(2-

метил-5-нитрофенил)пиридин. Масс-спектр: $MH^+ = 248$.

Примечание. Тот же способ был использован для реакции Судзуки между галогенпиридинами и нитрофенилбороновыми кислотами.

Бороновые кислоты, если они были коммерчески недоступны, синтезировали с использованием следующего способа.

Стадия 1а. Синтез 2-фторпиридинбороновой кислоты.

В высушенную на пламени колбу загружали толуол и тетрагидрофуран (4:1), а затем 4-бром-2-фторпиридин (1 экв.) и триизопропилборат (1,2 экв.) и колбу охлаждали до -70°C . Затем добавляли по каплям н-бутиллитий (1,2 экв.) в течение 0,5 ч и смесь перемешивали в течение 0,5 ч при -70°C . Реакционную смесь затем доводили до -20°C и добавляли к ней 2н. соляную кислоту. Образование 2-фторпиридинбороновой кислоты наблюдали с помощью ЖХ/масс-спектропии при нагревании смеси до температуры окружающей среды. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили сульфатом натрия и концентрировали, получая 2-фторпиридинбороновую кислоту. Масс-спектр: $MH^+ = 141$.

Стадия 2. Синтез 3-(3-хлор(4-пиридил))-4-метилфениламина.

К смеси, содержащей 3-хлор-4-(2-метил-5-нитрофенил)пиридин в уксусной кислоте, добавляли тонкоизмельченный порошок Fe (5 экв.) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч. К ней затем добавляли насыщенный раствор карбоната натрия до нейтрального pH и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили сульфатом натрия, концентрировали и пропускали через слой силикагеля, получая 3-(3-хлор(4-пиридил))-4-метилфениламин. Масс-спектр: $MH^+ = 218$.

Стадия 3. Синтез 3-(3-хлор(4-пиридил))-4-метилбензолизотиоцианата.

К 3-(3-хлор(4-пиридил))-4-метилфениламину в ацетоне при 0°C добавляли бикарбонат натрия (2 экв.) и тиофосген (2 экв.). Смесь доводили до температуры окружающей среды, концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили с использованием бикарбоната натрия и сульфата натрия и концентрировали, получая 3-(3-хлор(4-пиридил))-4-метилбензолизотиоцианат. Масс-спектр: $MH^+ = 260$.

Стадия 4. Синтез {4-(2-{[3-(3-хлор(4-пиридил))-4-метилфенил]амино}-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-метилкарбоксамида.

К 3-(3-хлор(4-пиридил))-4-метилбензолизотиоцианату (1 экв.) в метаноле добавляли {4-[3-амино-4-(метиламино)фенокс](2-пиридил)}-N-метилкарбоксамида (1 экв.) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. ЖХ/масс-спектропия показала образование соответствующей тиомочевины. Затем к ней в метаноле добавляли безводный хлорид железа (1,5 экв.) и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем концентрировали до половины объема и доводили до нейтрального pH с использованием 1н. гидроксида натрия. Затем смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили сульфатом натрия. Неочищенный остаток затем растирали с горячим метанолом, получая {4-(2-{[3-(3-хлор(4-пиридил))-4-метилфенил]амино}-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-метилкарбоксамида. Масс-спектр: $MH^+ = 498$.

Пример 703.

1. Синтез {4-[2-метокси-4-(метиламино)-5-нитрофенокс](2-пиридил)}-N-метилкарбоксамида.

К перемешиваемому раствору концентрированной азотной кислоты (22 экв.) добавляли 2h-бензо[d]-1,3-диоксалан (1 экв.) при $0-10^\circ\text{C}$ в течение 0,5 ч и дополнительно перемешивали в течение 0,5 ч. Затем к данной реакционной смеси добавляли по каплям концентрированную серную кислоту (0,06 экв.) при $0-10^\circ\text{C}$ в течение 0,5 ч и перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Затем смесь выливали на дробленый лед, и отделившееся твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили, получая 5,6-динитро-2h-бензо[d]1,3-диоксалан. Масс-спектр: $MH^+ = 212$.

Стадия 2. Синтез метил(6-нитро(2h-бензо[3,4-d]1,3-диоксалан-5-ил))амина.

К перемешиваемому раствору метиламина в смеси простого эфира и этанола (1,5:1) добавляли 5,6-динитро-2h-бензо[d]1,3-диоксалан и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Растворитель упаривали в вакууме и твердое вещество промывали водой и сушили, получая метил(6-нитро(2h-бензо[3,4-d]1,3-диоксалан-5-ил))амин. Масс-спектр: $MH^+ = 196$.

Стадия 3. Синтез 2-метокси-4-(метиламино)-5-нитрофенола.

К перемешиваемому раствору метанола медленно при температуре окружающей среды добавляли металлический натрий (4,8 экв.) с последующим добавлением метил(6-нитро(2h-бензо[3,4-d]1,3-диоксалан-5-ил))амина (1 экв.) и перемешивали в течение 2 ч. Смесь затем нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 0,5 ч и разбавляли водой. После охлаждения смеси до температуры окружающей среды отделившееся твердое вещество отфильтровывали и сушили, получая 2-метокси-4-(метиламино)-5-нитрофенол в виде красного твердого вещества. Масс-спектр: $MH^+ = 198$.

Стадия 4. Синтез {4-[2-метокси-4-(метиламино)-5-нитрофенокс](2-пиридил)}-N-метилкарбоксамида.

К перемешиваемому раствору 2-метокси-4-(метиламино)-5-нитрофенола (1 экв.) в N,N-диметил-

ацетамиде добавляли трет-бутоксид калия (1,2 экв.) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды до отверждения смеси. Затем добавляли (3-хлорфенил)-N-метилкарбоксамид (1 экв.) и безводный карбонат калия (1 экв.) и полученную смесь нагревали до 50°C, при этом твердое вещество превращалось в жидкость. Ее затем нагревали при 110°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды растворитель отгоняли, и полученное твердое вещество экстрагировали с использованием этилацетата в устройстве сокслета в течение 48 ч. Органический слой охлаждали до 0°C, при этом продукт кристаллизовался из этилацетата, давая {4-[2-метокси-4-(метиламино)-5-нитрофенокси]}(2-пиридил)-N-метилкарбоксамид. Масс-спектр: MH^+ 332.

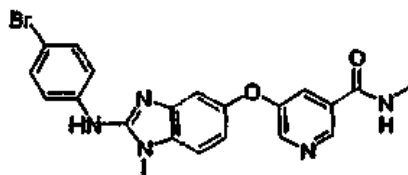
Стадия 5. Синтез {4-[3-амино-6-метокси-4-(метиламино)фенокси]}(2-пиридил)-N-метилкарбоксамид.

Раствор {4-[2-метокси-4-(метиламино)-5-нитрофенокси]}(2-пиридил)-N-метилкарбоксамид в метаноле гидрировали с использованием 10% Pd/C. Катализатор отфильтровывали и растворитель концентрировали, получая {4-[3-амино-6-метокси-4-(метиламино)фенокси]}(2-пиридил)-N-метилкарбоксамид. Масс-спектр: MH^+ 302.

Стадия 6. Синтез (4-{2-[(4-бром-3-метилфенил)амино]}-6-метокси-1-метилбензимидазол-5-илокси}-(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид.

К раствору {4-[3-амино-6-метокси-4-(метиламино)фенокси]}(2-пиридил)-N-метилкарбоксамид (1 экв.) в метаноле добавляли 4-бром-3-метилбензолизотиоцианат (1 экв.) и перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Образование тиомочевины контролировали с помощью ЖХ/масс-спектрологии. К ней добавляли йодметан (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной хроматографией, получая (4-{2-[(4-бром-3-метилфенил)амино]}-6-метокси-1-метилбензимидазол-5-илокси}-(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид. Масс-спектр: MH^+ 496.

Пример 704. Синтез (5-{2-[(4-бромфенил)амино]}-1-метилбензимидазол-5-илокси}-(3-пиридил))-N-метилкарбоксамид



Стадия 1. Синтез метил-5-(4-нитрофенокси)пиридин-3-карбоксилата.

Смесь, содержащую метил-5-гидроксипиридин-3-карбоксилат (1 экв.), бис(триметилсилил)амид калия (1,2 экв.) перемешивали в N,N-диметилформамиде в течение 2 ч при комнатной температуре. К данной смеси добавляли 1-фтор-4-нитробензол (1,1 экв.) и карбонат калия (1,2 экв.) и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором соли, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая коричневое твердое вещество. Очистка на силикагеле давала метил-5-(4-нитрофенокси)пиридин-3-карбоксилат. Масс-спектр: MH^+ 274.

Стадия 2. Синтез метил-5-[4-аминофенокси]пиридин-3-карбоксилата.

Смесь, содержащую метил-5-(4-нитрофенокси)пиридин-3-карбоксилат в метаноле и каталитическое количество 10% Pd/C, гидрировали, получая метил-5-[4-аминофенокси]пиридин-3-карбоксилат. Масс-спектр: MH^+ 244.

Стадия 3. Синтез метил-5-[4-(2,2,2-трифторацетиламино)фенокси]пиридин-3-карбоксилата.

Раствор метил-5-[4-аминофенокси]пиридин-3-карбоксилата (1 экв.) в хлористом метиле обрабатывали трифторуксусным ангидридом (1 экв.) и перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли и промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили и упаривали, получая метил-5-[4-(2,2,2-трифторацетиламино)фенокси]пиридин-3-карбоксилат. Масс-спектр: MH^+ 340.

Стадия 4. Синтез метил-5-[3-нитро-4-(2,2,2-трифторацетиламино)фенокси]пиридин-3-карбоксилата.

К раствору метил-5-[4-(2,2,2-трифторацетиламино)фенокси]пиридин-3-карбоксилата в смеси уксусной кислоты и уксусного ангидрида (1:1) при 0°C добавляли азотную кислоту, а затем серную кислоту. Реакционную смесь контролировали с помощью жидкостной хроматографии и по завершении реакции распределяли между этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили сульфатом натрия и концентрировали, получая метил-5-[3-нитро-4-(2,2,2-трифторацетиламино)фенокси]пиридин-3-карбоксилат. Масс-спектр: MH^+ 385.

Стадия 5. Синтез метил-4-[4-(метиламино)-3-нитрофенокси]пиридин-3-карбоксилата.

К раствору метил-5-[3-нитро-4-(2,2,2-трифторацетиламино)фенокси]пиридин-3-карбоксилата (1 экв.) в смеси толуола, ацетонитрила и раствора (50%) гидроксида натрия добавляли хлорид бензилтриметиламмония (1 экв.) и диметилсульфат (1,2 экв.). Двухфазную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и упаривали. Смесь помещали в этилацетат, промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили и упаривали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, получая метил-4-[4-(метиламино)-3-нитрофенокси]пиридин-3-карбоксилат. Масс-спектр: MH^+ 303.

Стадия 6. Синтез метил-5-[3-амино-4-(метиламино)фенокси]пиридин-3-карбоксилата.

Смесь, содержащую метил-4-[4-(аметиламино)-3-нитрофенокси]пиридин-3-карбоксилат, гидрировали с использованием 10% Pd/C, получая метил-5-[3-амино-4-(метиламино)фенокси]пиридин-3-карбоксилат. Масс-спектр: $MH^+ = 273$.

Стадия 7. Синтез метил-5-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}пиридин-3-карбоксилата.

Раствор метил-5-[3-амино-4-(метиламино)фенокси]пиридин-3-карбоксилата (1 экв.) в метаноле (8 мл) обрабатывали 4-бромфенилизотиоцианатом (1 экв.) и перемешивали при 60-65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли йодистый метил (1 экв.) и перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали, помещали в этилацетат и промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили, упаривали при пониженном давлении. Колоночная хроматография давала метил-5-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}пиридин-3-карбоксилат. Масс-спектр: $MH^+ = 452$.

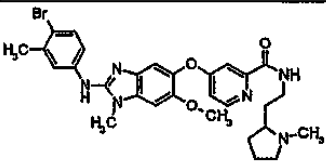
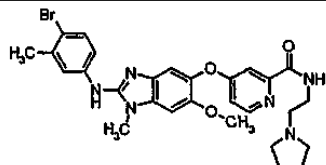
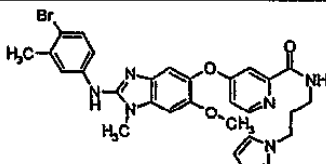
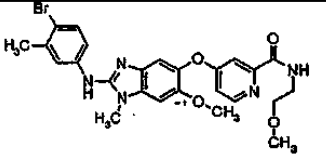
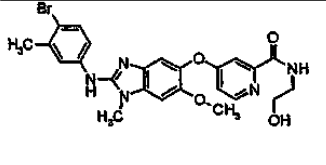
Стадия 8. Синтез (5-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}-(3-пиридил))-N-метилкарбоксамида.

К раствору метил-5-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}пиридин-3-карбоксилата добавляли метиламин и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Затем смесь концентрировали и очищали препаративной хроматографией, получая (5-{2-[(4-бромфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}-(3-пиридил))-N-метилкарбоксамида. Масс-спектр: $MH^+ = 452$.

Каждое из соединений 705-746, перечисленных в табл. 8, было синтезировано, как указано в правой колонке с использованием способа, описанного в одном из примеров 699 или 700.

Таблица 8

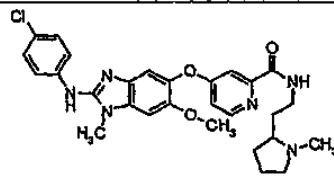
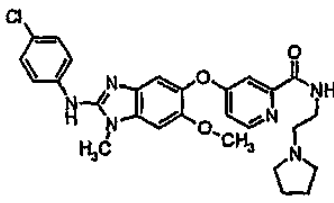
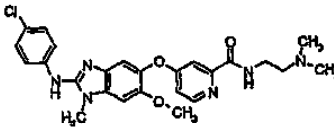
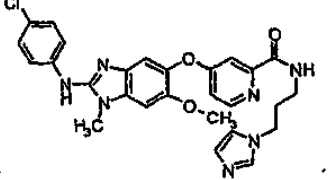
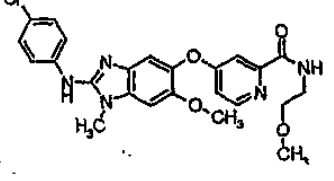
Пример	Молекулярная структура	Название	MH^+	Синтезировано как в примере:
705		4-{ [2-{ (4-бром-3-метилфенил)амино} - 1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси}-N-{(1-этилпирролидин-2-ил)метил}пиридин-2-карбоксамида	594, 5	700
706		4-{ [2-{ (4-бром-3-метилфенил)амино} - 1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси}-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамида	596, 5	700
707		4-{ [2-{ (4-бром-3-метилфенил)амино} - 1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси}-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамида	623, 6	700
708		4-{ [2-{ (4-бром-3-метилфенил)амино} - 1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси}-N-1,3-тиазол-2-илпиридин-2-карбоксамида	566, 5	700

709		4-{[2-{(4-бром-3-метилфенил)амино}-1-метил-6-(метилокси)-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	594,5	700
710		4-{[2-{(4-бром-3-метилфенил)амино}-1-метил-6-(метилокси)-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	580,5	700
711		4-{[2-{(4-бром-3-метилфенил)амино}-1-метил-6-(метилокси)-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-N-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	591,5	700
712		4-{[2-{(4-бром-3-метилфенил)амино}-1-метил-6-(метилокси)-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-N-[2-(метилокси)этил]пиридин-2-карбоксамид	541,4	700
713		4-{[2-{(4-бром-3-метилфенил)амино}-1-метил-6-(метилокси)-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	527,4	700

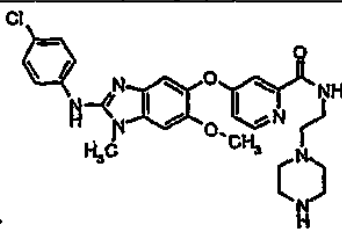
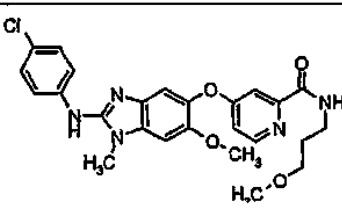
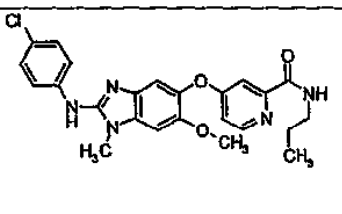
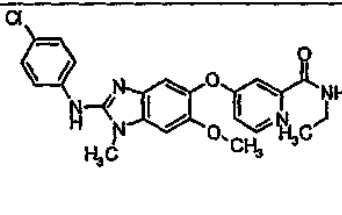
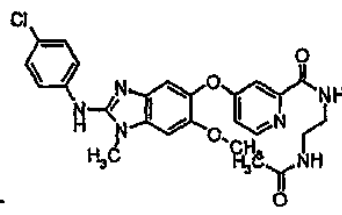
714		4-([2-((4-бром-3-метилфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-(2-пиперидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	594,5	700
715		4-([2-((4-бром-3-метилфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-(3-пиперидин-1-илпропил)пиридин-2-карбоксамид	608,5	700
716		4-([2-((4-бром-3-метилфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	623,6	700
717		4-([2-((4-бром-3-метилфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-(2-пиридин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	588,5	700
718		4-([2-((4-бром-3-метилфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-(2-пиперазин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	595,5	700

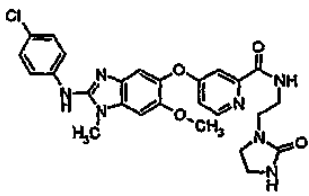
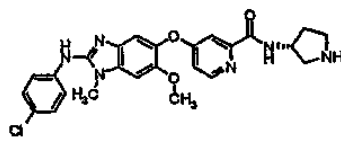
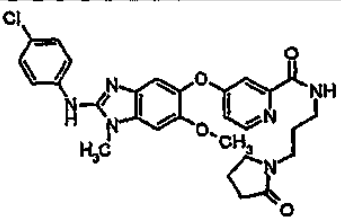
719		4-([2-[(4-бром-3-метилфенил)амино]-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-[3-(метилокси)пропил]пиридин-2-карбоксамид	555,4	700
720		4-([2-[(4-бром-3-метилфенил)амино]-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-пропилпиридин-2-карбоксамид	525,4	700
721		4-([2-[(4-бром-3-метилфенил)амино]-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-этилпиридин-2-карбоксамид	511,4	700
722		N-[2-(ацетиламино)этил]-4-([2-[(4-бром-3-метилфенил)амино]-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	568,4	700
723		4-([2-[(4-бром-3-метилфенил)амино]-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-[2-(2-оксоимидазолин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	595,5	700

724		4-([2-((4-бром-3-метилфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	608,5	700
725		4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-[1-этилпирролидин-2-ил]метилпиридин-2-карбоксамид	536,0	699
726		4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	538,0	699
727		4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	565,1	699
728		4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-1,3-тиазол-2-илпиридин-2-карбоксамид	508,0	699

729		4-{{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси}-N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	536,0	699
730		4-{{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси}-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	522,0	699
731		4-{{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси}-N-[2-(диметиламино)-этил]пиридин-2-карбоксамид	496,0	699
732		4-{{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси}-N-[3-(1Н-имидазол-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	533,0	699
733		4-{{2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси}-N-[2-(метилокси)этил]пиридин-2-карбоксамид	482,9	699

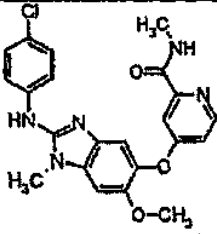
734		4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-(2-гидроксиэтил)-пиридин-2-карбоксамид	468,9	699
735		4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-(2-пиперидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	536,0	699
736		4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-(3-пиперидин-1-илпропил)пиридин-2-карбоксамид	550,1	699
737		4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-(3-пирролидин-1-илпропил)пиридин-2-карбоксамид	536,0	699
738		4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-(2-пиридин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	530,0	699

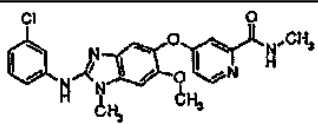
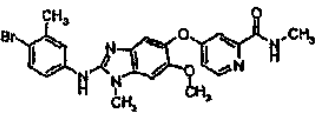
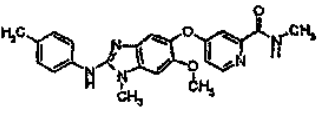
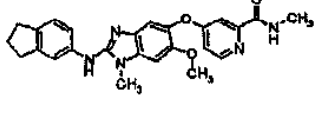
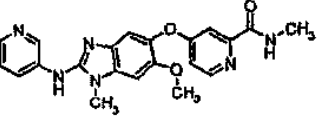
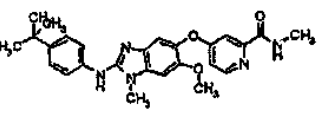
739		4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-(2-пиперазин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	537,0	699
740		4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-[3-(метилокси)пропил]пиридин-2-карбоксамид	497,0	699
741		4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-пропилпиридин-2-карбоксамид	466,9	699
742		4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-этилпиридин-2-карбоксамид	452,9	699
743		N-[2-(ацетиламино)этил]-4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	510,0	699

744		4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-[2-(2-оксоимидазолин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	537,0	699
745		4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид	494,0	699
746		4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	550,0	699

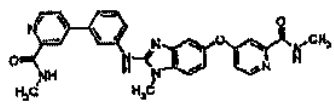
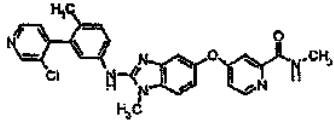
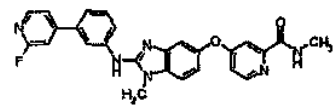
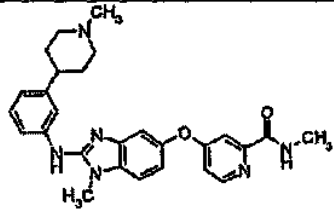
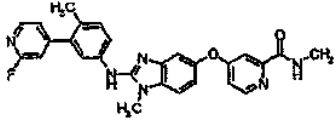
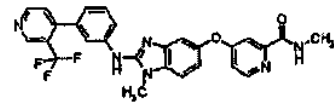
Каждое из соединений 747-782, перечисленных в таблице, было синтезировано, как указано в правой колонке с использованием способа, описанного в одном из примеров 702 или 703, если не указано другого.

Таблица 9

Пример	Структура	Название	MH+	Синтезировано как в примере:
747		4-([2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	438,9	703

748		4-([2-((3-хлорфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	438,9	703
749		4-([2-((4-бром-3-метилфенил)амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	497,4	703
750		N-метил-4-([1-метил-6-(метилокси)-2-((4-метилфенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	418,5	703
751		4-([2-((2,3-дигидро-1Н-инден-5-иламино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	444,5	703
752		N-метил-4-([1-метил-6-(метилокси)-2-(пиридин-3-иламино)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	405,4	703
753		4-([2-([4-(1,1-диметилэтил)фенил]амино)-1-метил-6-(метилокси)-1Н-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	460,5	703

754		4-({2-[(2,5- дихлорфенил)амино]- 1-метил-6- (метилокси)-1Н- бензимидазол-5- ил]окси)-N- метилпиридин-2- карбоксамид	473,3	703
755		4-({2-(1,3- бензодиоксол-5- иламино)-1-метил-6- (метилокси)-1Н- бензимидазол-5- ил]окси)-N- метилпиридин-2- карбоксамид	448,4	703
756		4-({2-[(3-хлор-2- метилфенил)амино]-1- метил-6-(метилокси)- 1Н-бензимидазол-5- ил]окси)-N- метилпиридин-2- карбоксамид	452,9	703
757		4-({2-[(4- этилфенил)амино]-1- метил-6-(метилокси)- 1Н-бензимидазол-5- ил]окси)-N- метилпиридин-2- карбоксамид	432,5	703
758		4-({2-[(4- бромфенил)амино]-1- метил-6-(метилокси)- 1Н-бензимидазол-5- ил]окси)-N- метилпиридин-2- карбоксамид	483,3	703
759		N-метил-4-({1-метил- 6-(метилокси)-2-({4- [(трифторметил)окси] фенил}амино)-1Н- бензимидазол-5- ил]окси)пиридин-2- карбоксамид	488,4	703
760		4-({2-[(2,4- диметилфенил)амино]- 1-метил-6- (метилокси)-1Н- бензимидазол-5- ил]окси)-N- метилпиридин-2- карбоксамид	432,5	703

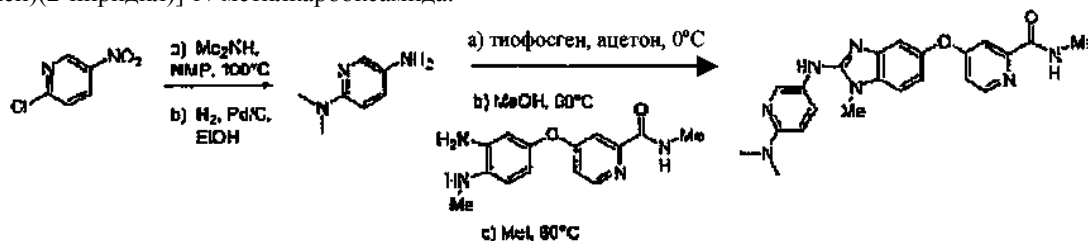
761		N-метил-4-((3-((1-метил-5-((2-((метиламино)карбонил)пиридин-4-ил)окси)-1H-бензимидазол-2-ил)амино)фенил)пиридин-2-карбоксамид	508,6	703
762		4-((2-((3-((3-хлорпиридин-4-ил)-4-метилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	500,0	702
763		4-((2-((3-((2-фторпиридин-4-ил)фенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	469,5	702
764		N-метил-4-((1-метил-2-((3-((1-метилпиперидин-4-ил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	471,6	702
765		4-((2-((3-((2-фторпиридин-4-ил)-4-метилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	483,5	702
766		N-метил-4-((1-метил-2-((3-((3-(трифторметил)пиридин-4-ил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	519,5	702

Пример	Структура	Название	MH+	Синтези- ровано как в приме- ре:
767		N-метил-4-[(1-метил-2-{{3-(2-метилпиридин-4-ил)фенил}амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	465,5	702
768		N-метил-4-[(1-метил-2-{{3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил}амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	472,6	702
769		4-[(2-{{4-хлор-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил}амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	507,0	702
770		4-[(2-{{3-(3-хлорпиридин-4-ил)фенил}амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	485,9	702
771		4-[(2-{{3-(3-(диметиламино)фенил}амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	417,5	702
772		4-[[2-{{3-(3-(3-хлорпиридин-4-ил)-4-((трифторметил)окси)фенил}амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	569,9	702

773		N-метил-4-([1-метил-6-(метилокси)-2-([3-(2-метилпиридин-4-ил)фенил]амино)-1H-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	495,6	702
774		N-метил-4-([1-метил-6-(метилокси)-2-([3-[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]фенил]амино)-1H-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	549,5	702
775		4-([2-([3-(3-хлорпиридин-4-ил)-4-метилфенил]амино)-1-метил-6-(метилокси)-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	530,0	702
776		4-([2-([3-(2-фторпиридин-4-ил)фенил]амино)-1-метил-6-(метилокси)-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	499,5	702
777		4-([2-([3-(диметиламино)-4-метилфенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	431,5	1
778		N-метил-4-([1-метил-2-([3-пиримидин-5-илфенил]амино)-1H-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	452,5	702

779		4-({2-({3-(2-фторпиридин-4-ил)-4-[(трифторметил)окси]фенил)амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	553,5	702
780		4-({2-({3-(3-фторпиридин-4-ил)-4-[(трифторметил)окси]фенил)амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	553,5	702
781		N-метил-4-({1-метил-2-[(3-тиен-2-илфенил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	456,5	702
782		N-метил-4-({1-метил-2-[(3-хиолин-3-илфенил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	501,6	702

Пример 783. Синтез [4-(2-{{6-(диметиламино)(3-пиридил)амино}-1-метилбензимидазол-5-илокси}(2-пиридил)]-N-метилкарбоксамид.

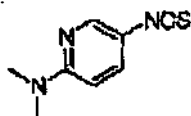


Стадия 1. Синтез 2-(диметиламино)-5-нитропиридина.

2-Хлор-5-нитропиридин (1,0 экв.) и диметиламин (2М в EtOH, 4,6 экв.) в NMP нагревали в течение 2 ч при 100°C. Раствор затем медленно выливали в H₂O. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили, получая 2-(диметиламино)-5-нитропиридин.

Стадия 2. Синтез 2-(диметиламино)-5-аминопиридина.

Смесь 2-(диметиламино)-5-нитропиридина (1 экв.) и 5% палладия-на-угле (0,3 экв.) в этаноле перемешивали при комнатной температуре и продували азотом. Реакционную колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Реакционную смесь оставляли в атмосфере водорода на ночь. Через реакционную смесь продували азот и затем реакционную смесь фильтровали через слой целита. Слой целита промывали избытком этанола, затем растворитель удаляли путем упаривания при пониженном давлении, получая 2-(диметиламино)-5-аминопиридин.



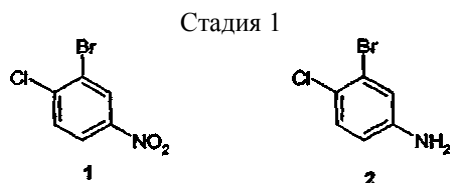
Стадия 3. Синтез 2-(диметиламино)-5-изотиоцианатпиридина.

2-(Диметиламино)-5-аминопиридин (1,0 экв.) помещали в ацетон и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям тиофосген (1,6 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, после чего избыток тиофосгена и ацетон удаляли путем упаривания при пониженном давлении.

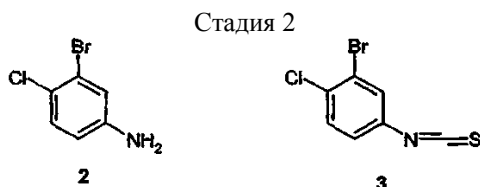
Стадия 4. Синтез [4-(2-{[6-(диметиламино)(3-пиридил)]амино}-1-метилбензимидазол-5-илокси)(2-пиридил)]-N-метилкарбоксамида.

Раствор {4-[3-амино-4-(метиламино)фенокси](2-пиридил)}-N-метилкарбоксамида (1,1 экв.) в метаноле обрабатывали 2-(диметиламино)-5-изотиоцианатопиридином (1,0 экв.) и перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Добавляли йодистый метил (1 экв.) и перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали и очищали ВЭЖХ с обращенной фазой. Масс-спектр: $MH^+ = 418,3$.

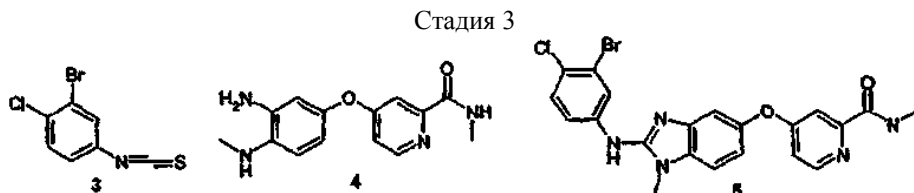
Пример 784.



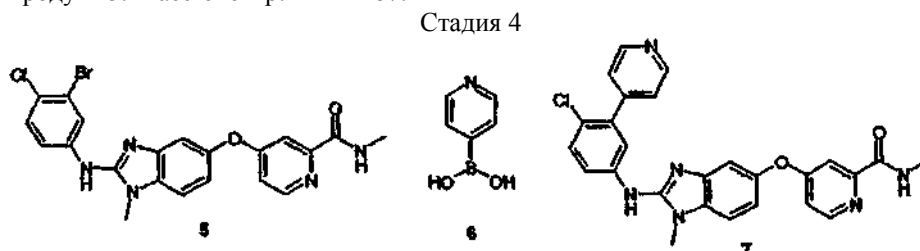
Раствор 1 (1 экв.) и 10% палладия-на-угле (0,1 экв.) в этилацетате перемешивали при комнатной температуре и продували азотом. Через реакционную смесь продували водород в течение 2-3 ч или до тех пор, пока не было определено по данным ВЭЖХ, что реакция завершилась. Через реакционную смесь в течение 15 мин продували азот, после чего реакционную смесь фильтровали через слой целита. Слой целита промывали избытком этилацетата и хлористого метилена, после чего объединенный органический раствор упаривали при пониженном давлении и получали продукт в виде твердого вещества 2. Масс-спектр: $MH^+ = 207$.



Раствор 2 (1 экв.) и карбоната натрия (1,5 экв.) в ацетоне перемешивали в атмосфере азота на ледяной бане. Добавляли по каплям в течение 30 мин тиофосген (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 30 мин на ледяной бане, после чего баню удаляли и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем реакционный раствор концентрировали в вакууме. К неочищенному продукту добавляли толуол и удаляли его в вакууме для азеотропной отгонки остатка тиофосгена и получения продукта 3. Масс-спектр: $MH^+ = 249$.



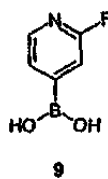
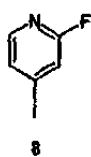
Раствор 3 (1,0 экв.) и 4 (1,0 экв.) в MeOH перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли хлорид железа (1,2 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт распределяли между EtOAc и водой и фильтровали. Слои разделяли и водную фазу нейтрализовали (pH 7) насыщенным раствором Na_2CO_3 . Полученную водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получая целевой продукт 5. Масс-спектр: $\text{MH}^+ = 487$.



Раствор 5 (1 экв.), 6 (1 экв.) и карбоната натрия (1,2 экв.) в смеси DME/H₂O (3:1) дегазировали, барботируя аргон через раствор в течение 10 мин. К реакционному раствору добавляли Pd(II)(dppf)Cl₂-MeCl₂ (0,1 экв.) и реакционную смесь герметично закупоривали. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат и воду. Органический слой отделяли от водного слоя. Водный слой промывали еще один раз этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме, получая целевой продукт

7. Масс-спектр: $MH^+=469$.

Стадия 5

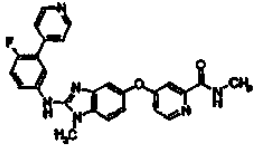
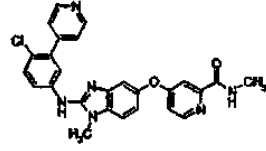
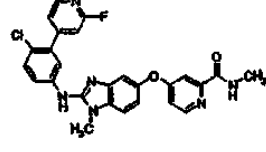
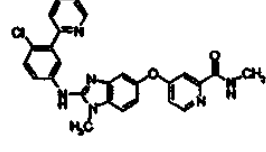
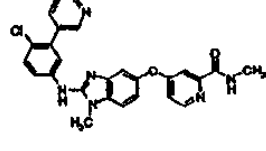
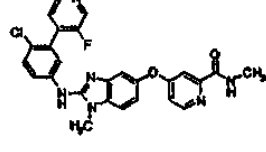


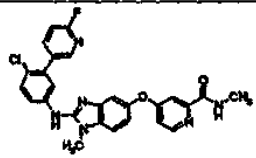
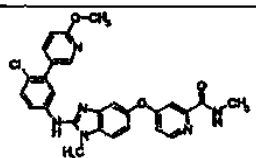
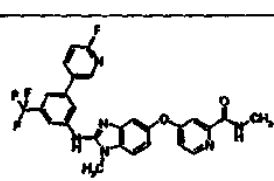
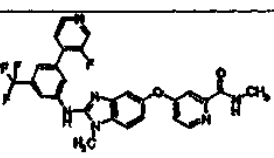
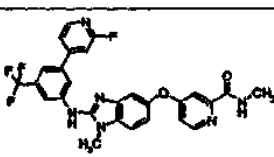
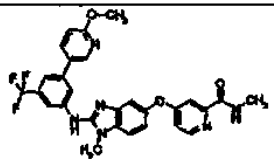
Реакционную колбу сушили на пламени и охлаждали в атмосфере азота. Раствор 8 (1,0 экв.) в ТГФ добавляли в реакционную колбу с последующим добавлением триизопропилбората (1,2 экв.). Реакционный раствор помещали в баню с сухим льдом/ацетоном и перемешивали при температуре примерно -72°C . Добавляли по каплям *n*-бутиллитий (1,5 экв., 2,5М раствор в гексане) в течение 40 мин. Реакционный раствор перемешивали дополнительно в течение 30 мин на бане с сухим льдом/ацетоном. Реакционный раствор затем переносили в баню с насыщенным раствором NaCl/сухим льдом для перемешивания при температуре около -25°C и перемешивали в течение 20 мин, после чего добавляли 2н. раствор HCl (2,0 экв.). Реакционный раствор затем удаляли из бани для перемешивания и нагревали до комнатной температуры. Органический и водный слои отделяли. Водный слой промывали один раз этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, получая целевой продукт 9. Масс-спектр: $MH^+=141$.

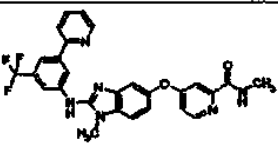
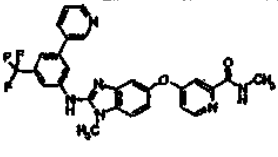
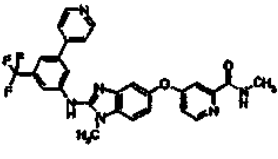
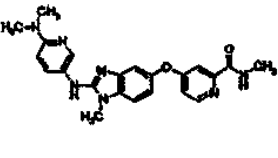
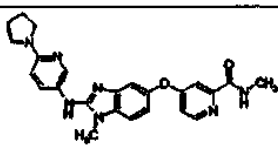
Каждое из соединений 785-802, перечисленных ниже в таблице, синтезировали, как указано в правой колонке с использованием способа, описанного в одном из примеров 783 или 784.

Таблица 10

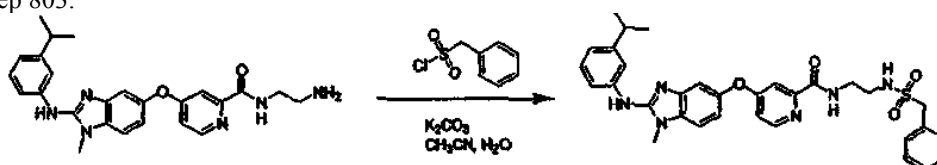
Пример	Структура	Название	MH^+	Синтезировано как в примере:
785		N-({2-[(4-фтор-3-пиридин-3-илфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-илокси})-N-метилпиридин-2-карбоксамид	469, 5	784

786		4-((2-((4-фтор-3-пиридин-4-илфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	469,5	784
787		4-((2-((4-хлор-3-пиридин-4-илфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	485,9	784
788		4-((2-((4-хлор-3-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	503,9	784
789		4-((2-((4-хлор-3-пиридин-2-илфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	485,9	784
790		4-((2-((4-хлор-3-пиридин-3-илфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	485,9	784
791		4-((2-((4-хлор-3-(3-фторпиридин-4-ил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	503,9	784

792		4-[(2-({4-хлор-3-(6-фторпиридин-3-ил)фенил}амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	503,9	784
793		4-[(2-({4-хлор-3-(6-(метилокси)пиридин-3-ил)фенил}амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	516	784
794		4-[(2-({3-(6-фторпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)фенил}амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	537,5	784
795		4-[(2-({3-(3-фторпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил}амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	537,5	784
796		4-[(2-({3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил}амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	537,5	784
797		N-метил-4-[(1-метил-2-({3-[6-(метилокси)пиридин-3-ил]-5-(трифторметил)фенил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	549,5	784

798		N-метил-4-[(1-метил-2-[(3-пиридин-2-ил-5-(трифторметил) фенил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	519,5	784
799		N-метил-4-[(1-метил-2-[(3-пиридин-3-ил-5-(трифторметил) фенил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	519,5	784
800		N-метил-4-[(1-метил-2-[(3-пиридин-4-ил-5-(трифторметил) фенил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	519,5	784
801		4-[(2-[(6-(диметиламино) пиридин-3-ил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	418,5	783
802		N-метил-4-[(1-метил-2-[(6-пирролидин-1-илпиридин-3-ил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	444,5	783

Пример 803.



Стадия 1. (2-Фенилметансульфониламиноэтил)амид 4-[2-(3-изопропилфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты.

К смеси, содержащей (2-аминоэтил)амид 4-[2-(3-изопропилфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) (получен с использованием описанного ранее примера 3), K_2CO_3 (5 экв.), (0,2 М в смеси 5:1 ацетонитрила и воды), добавляли с помощью шприца α -толуолсульфонилхлорид (1 экв.). Полученную гетерогенную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая вязкое масло. Очистка хроматографией давала (2-фенилметансульфониламиноэтил)амид 4-[2-(3-изопропилфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты. Масс-спектр: MH^+ 599.

Соединения, представленные в следующей таблице (примеры 804-812), были получены с использованием способа, описанного в примере 803.

Таблица 11

Пример	Структура	Название	MH+
804		4-[(1-метил-2-{[3-(1-метилэтил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-{[(метилсульфонил)амино]этил}пиридин-2-карбоксамид	523,6
805		4-[(1-метил-2-{[3-(1-метилэтил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-{[(фенилметил)сульфонил]амино}этил)пиридин-2-карбоксамид	599,7
806		4-[(1-метил-2-{[3-(1-метилэтил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-{[(трифторметил)сульфонил]амино}этил)пиридин-2-карбоксамид	577,6
807		4-[(1-метил-2-{[3-(1-метилэтил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-{[(фенилсульфонил)амино]этил}пиридин-2-карбоксамид	585,7

808		4-[(1-метил-2-{[3-(1-метилэтил)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-{2-[(пропилсульфонил)амино]этил}пиридин-2-карбоксамид	551,7
809		4-[(1-метил-2-{[3-(1-метилэтил)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-{[(4-метилфенил)сульфонил]амино}этил)пиридин-2-карбоксамид	599,7
810		4-[(1-метил-2-{[3-(1-метилэтил)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-{2-[(тиен-2-илсульфонил)амино]этил}пиридин-2-карбоксамид	591,7
811		N-(2-{[(1-метилэтил)сульфонил]амино}этил)-4-[(1-метил-2-{[3-(1-метилэтил)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	551,7
812		N-(2-{[(5-хлортиен-2-ил)сульфонил]амино}этил)-4-[(1-метил-2-{[3-(1-метилэтил)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	626,2

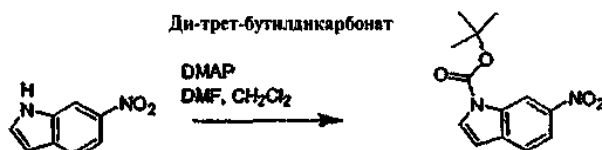
Пример 813.



Стадия 1. Метиламид 4-{2-[3-(1-бензил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)фениламино]-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси}пиридин-2-карбоновой кислоты.

К смеси метиламида 4-[2-(3-этинилфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил-окси]пиридин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) (полученного с использованием описанного ранее способа примера 2), бензилазида (1 экв.) в трет-бутаноле (0,1 М) добавляли аскорбат натрия (0,05 экв.) и пентагидрат сульфата меди(II) (0,01 экв.). Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь затем разбавляли водой, и твердое вещество собирали фильтрованием в вакууме. Масс-спектр: MH^+ 531.

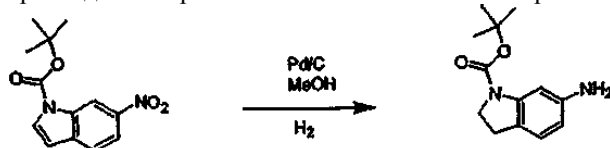
Пример 814.



Стадия 1. Синтез трет-бутилового эфира 6-нитро-индол-1-карбоновой кислоты.

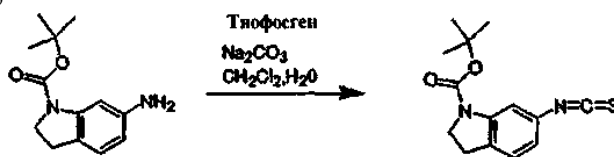
К перемешиваемому раствору 6-нитроиндола (1 экв.) в дихлорметане (0,3М) и ДМФ (3,1М), добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2 экв.) с последующим добавлением 4-(диметиламино)пиридина (1 экв.). Полученный раствор оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Дихлорме-

тан затем удаляли с использованием роторного испарителя и оставшийся раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали 10%-ным раствором лимонной кислоты, насыщенным раствором хлорида натрия, насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлорида натрия и сушили сульфатом натрия. Этилацетат затем удаляли в вакууме. Затем добавляли диэтиловый эфир и коричневое твердое вещество собирали фильтрованием в вакууме, получая трет-бутиловый эфир 6-нитро-индол-1-карбоновой кислоты. Масс-спектр: MH^+ 263.



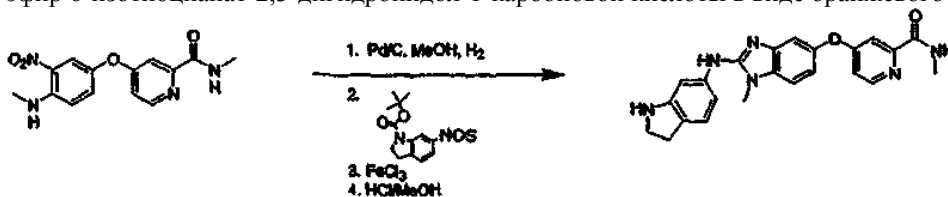
Стадия 2. Синтез трет-бутилового эфира 6-амино-2,3-дигидро-индол-1-карбоновой кислоты.

трет-Бутиловый эфир 6-нитро-индол-1-карбоновой кислоты (1 экв.) растворяли в метаноле (0,1М), к данному раствору добавляли палладий-на-угле (0,1 экв.) в метаноле в атмосфере азота. Затем вводили атмосферу водорода и полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем фильтровали через целит и растворитель удаляли в вакууме, получая трет-бутиловый эфир 6-амино-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. Масс-спектр: MH^+ 235



Стадия 3. Синтез трет-бутилового эфира 6-изотиоцианат-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты.

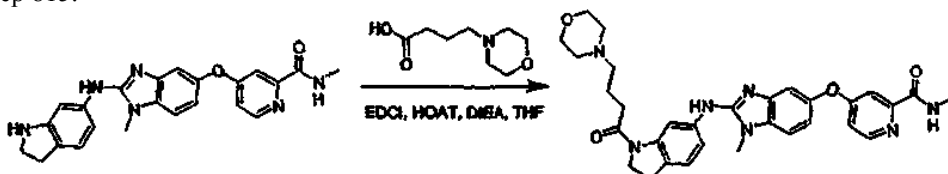
Тиофосген (1,1 экв.) добавляли к перемешиваемой суспензии трет-бутилового эфира 6-амино-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (1 экв.), карбоната натрия (10 экв.) и смеси дихлорметан:вода в соотношении 3:1 по объему при 0°C. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч при 0°C. Смесь разбавляли водой и органическую фазу отделяли и промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия и сушили сульфатом натрия, растворитель удаляли в вакууме, получая трет-бутиловый эфир 6-изотиоцианат-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты в виде оранжевого масла.



Стадия 4. Синтез метиламида 4-[2-(2,3-дигидро-1H-индол-6-иламино)-1-метил-1H-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты.

К раствору метиламида 4-(4-метиламино-3-нитрофенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в метаноле (0,1М) добавляли палладий-на-угле (0,1 экв.) в атмосфере азота. Атмосферу заменяли на водород (1 атм) и полученную суспензию оставляли перемешиваться в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали через целит и добавляли к трет-бутиловому раствору 6-изотиоцианат-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (1 экв.). Полученный раствор оставляли перемешиваться в течение ночи. Добавляли хлорид железа(III) (2 экв.) в метаноле и раствор приобретал темно-красную окраску. Данный раствор оставляли перемешиваться в течение 3 ч при комнатной температуре. Метанол затем удаляли в вакууме; полученное масло разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным раствором хлорида натрия и сушили сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме. К полученному маслу добавляли толуол и нагревали при кипении с обратным холодильником, раствор охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество собирали через 3 дня фильтрованием под вакуумом, получая метиламид 4-[2-(2,3-дигидро-1H-индол-6-иламино)-1-метил-1H-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты. Масс-спектр: MH^+ =415.

Пример 815.



Стадия 1. Синтез метиламида 4-{1-метил-2-[1-(4-морфолин-4-ил-бутирил)-2,3-дигидро-1H-индол-6-иламино]-1H-бензоимидазол-5-илокси}пиридин-2-карбоновой кислоты.

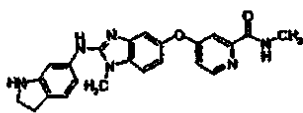
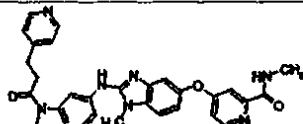
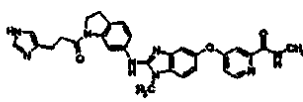
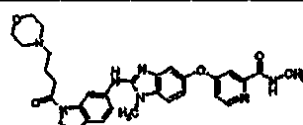
К смеси, содержащей метиламид 4-[2-(2,3-дигидро-1H-индол-6-иламино)-1-метил-1H-бензоимида

зол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) (получен ранее с использованием способа примера 1), EDCI (2 экв.), HOAT (1,2 экв.), DIEA (4 экв.), добавляли ТГФ. Смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь затем разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом.

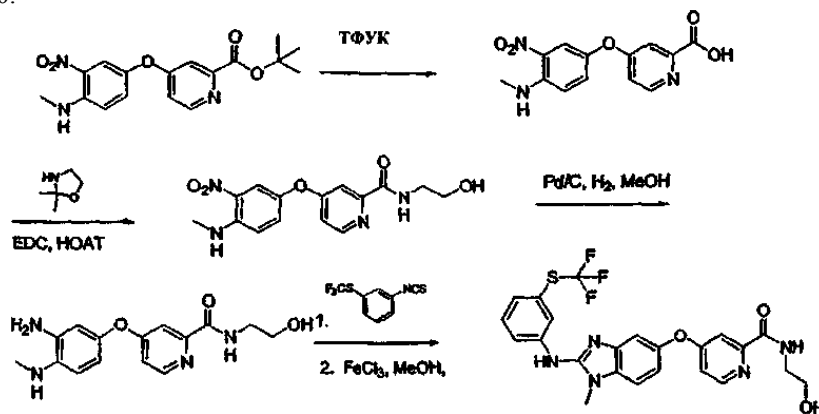
Органическую фазу промывали водой, затем насыщенным раствором хлорида натрия и сушили сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Очистка хроматографией давала метиламид 4-{1-метил-2-[1-(4-морфолин-4-ил-бутирил)-2,3-дигидро-1Н-индол-6-иламино]-1Н-бензоимидазол-5-илокси}пиридин-2-карбоновой кислоты. Масс-спектр: MH^+ 570.

Соединения, представленные в следующей таблице (примеры 816-819), были получены с использованием способа, описанного в примере 815.

Таблица 12

Пример	Структура	Название	MH^+
816		4-({[2-(2,3-дигидро-1Н-индол-6-иламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил]окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	415,5
817		N-метил-4-[(1-метил-2-{[1-(3-пиридин-4-илпропаноил)-2,3-дигидро-1Н-индол-6-ил]амино}-1Н-бензоимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	548,6
818		4-({[2-({1-[3-(1Н-имидазол-4-ил)пропаноил]-2,3-дигидро-1Н-индол-6-ил]амино}-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	537,6
819		N-метил-4-[(1-метил-2-{[1-(4-морфолин-4-илбутаноил)-2,3-дигидро-1Н-индол-6-ил]амино}-1Н-бензоимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	570,7

Пример 820.



Стадия 1. Синтез 4-(4-метиламино-3-нитро-фенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты.

Перемешиваемый раствор трет-бутилового эфира 4-(4-метиламино-3-нитро-фенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты в трифторуксусной кислоте обрабатывали двумя каплями воды при комнатной температуре в течение 3-4 ч или до тех пор, пока не было определено с помощью ВЭЖХ, что реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая продукт в виде красно-

оранжевого масла. Добавление этилового эфира, облучение ультразвуком и фильтрование приводили к продукту в виде светло-розового твердого вещества. ЖХ-Масс-спектр m/z 290,1 (MH^+), $t_R=1,71$ мин.

Стадия 2. Синтез (2-гидроксиэтил)амида 4-(4-метиламино-3-нитрофенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты.

К суспензии 4-(4-метиламино-3-нитро-фенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в сухом ТГФ, добавляли EDC-HCl (1,2 экв.), HOAT (1,2 экв.) и диизопропилэтиламин (3 экв.). Суспензию перемешивали в течение 10 мин, после чего добавляли 2,2-диметилноксазолидин (1,1 экв.) и раствор оставляли перемешиваться в течение ночи. Смесь затем разбавляли этилацетатом и промывали водой. Водный слой промывали этилацетатом, органические слои объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. ЖХ-Масс-спектр m/z 333,2 (MH^+), $t_R=2,1$ мин.

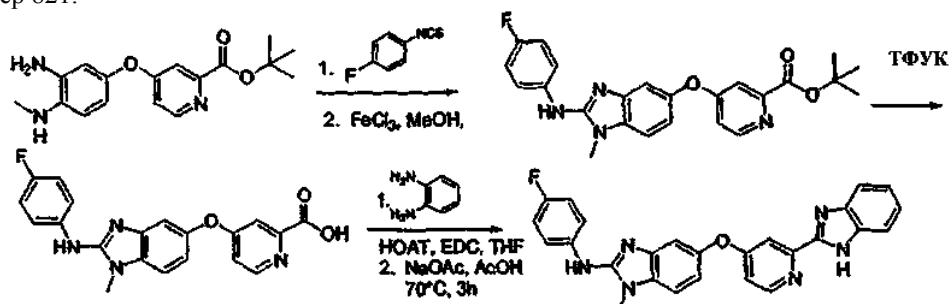
Стадия 3. (2-Гидроксиэтил)амид 4-(3-амино-4-метиламинофенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты.

Раствор (2-гидроксиэтил)амида 4-(4-метиламино-3-нитрофенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) и 10% палладия-на-угле (0,1 экв.) в метаноле перемешивали при комнатной температуре и продували азотом. Через реакционную смесь продували водород в течение 1-2 ч или до тех пор, пока не было определено с помощью ВЭЖХ, что реакция завершилась. Через реакционную смесь продували азот в течение 15 мин, после чего реакционную смесь фильтровали через слой целита. Слой целита промывали избытком метанола, затем его полностью удаляли, упаривая при пониженном давлении, получая продукт в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-Масс-спектр m/z 303,2 (MH^+), $t_R=1,5$ мин.

Стадия 4. (2-Гидроксиэтил)амид 4-[1-метил-2-(3-трифторметилсульфанилфениламино)-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты.

В колбу загружали 3-(трифторметилтио)фенилизотиоцианат (1 экв.), (2-гидроксиэтил)амид 4-(3-амино-4-метиламинофенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) и MeOH. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли хлорид железа (1,5 экв.) и полученную красную реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой и фильтровали через целит. Слои разделяли и водную фазу нейтрализовали насыщенным раствором Na_2CO_3 . Полученную водную фазу экстрагировали EtOAc и смесь фильтровали через целит. Фазы разделяли и водную фазу опять экстрагировали и фильтровали. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали, получая коричневое твердое вещество. Неочищенный остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой. ЖХ-Масс-спектр m/z 504,1 (MH^+), $t_R=3,7$ мин.

Пример 821.



Стадия 1. Синтез трет-бутилового эфира 4-[2-(4-фторфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты.

В круглодонную колбу загружали 4-фторфенилизотиоцианат (1 экв.), трет-бутиловый эфир 4-(3-амино-4-метиламино-фенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) и MeOH. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли хлорид железа (1,5 экв.) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой, и фильтровали через целит. Слои разделяли и водную фазу нейтрализовали насыщенным раствором Na_2CO_3 . Полученную водную фазу экстрагировали EtOAc и смесь фильтровали через целит. Фазы разделяли и водную фазу опять экстрагировали и фильтровали. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая коричневое твердое вещество. Неочищенный остаток очищали, растирая в горячем толуоле, и получали целевой продукт. ЖХ-Масс-спектр m/z 435,6 (MH^+), $t_R=2,12$ мин.

Стадия 2. Синтез 4-[2-(4-фторфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты.

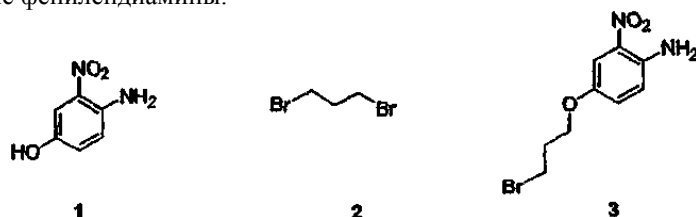
Перемешиваемый раствор трет-бутилового эфира 4-[2-(4-фторфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты в трифторуксусной кислоты обрабатывали двумя каплями воды при комнатной температуре в течение 3-4 ч или до тех пор, пока не было определено с помощью ВЭЖХ, что реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и затем добавляли к остатку эфир, смесь затем облучали ультразвуком в течение 30 мин. Фильтрование и промывание простым эфиром давали целевую кислоту с количественным выходом. ЖХ-Масс-спектр m/z 379,4 (MH^+), $t_R=1,74$ мин.

Стадия 3. Синтез {5-[2-(1Н-бензоимидазол-2-ил)пиридин-4-илокси]-1-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил}-(4-фтор-фенил)амина.

К суспензии 4-[2-(4-фторфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в сухом ТГФ добавляли EDC-HCl (1,2 экв.), HOAT (1,2 экв.) и диизопропилэтиламин (3 экв.). Суспензию перемешивали в течение 10 мин, после чего добавляли фенилендиамин (1,1 экв.) и раствор оставляли перемешиваться в течение ночи. Смесь затем разбавляли этилацетатом и промывали водой. Водный слой промывали этилацетатом, органические слои объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли уксусную кислоту с последующим добавлением ацетата натрия (1,1 экв.). Смесь нагревали в течение 3 ч при $70^\circ C$, после чего раствор концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой, получая целевой продукт. ЖХ-Масс-спектр m/z 451,5 (MH^+), t_R =1,92 мин.

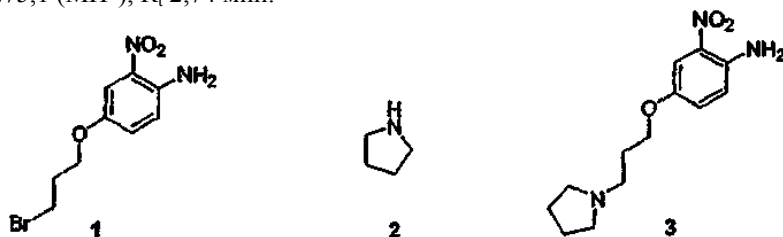
Синтез боковых цепей

Эфирзамещенные фенилендиаминны.



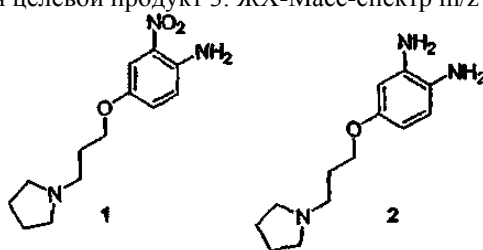
4-(3-Бромпропокси)-2-нитрофениламин.

В колбу загружали 4-амино-3-нитрофенол 1 (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и 2-бутанон. Добавляли 1,3-дибромпропан 2 (1,5 экв.) и смесь нагревали при $89^\circ C$ в течение 18 ч. После охлаждения смесь фильтровали, концентрировали и добавляли воду. Раствор затем экстрагировали CH_2Cl_2 ($\times 3$). Органический слой концентрировали, твердое вещество выделяли, промывая пентаном, и получали целевой продукт 3. ЖХ-Масс-спектр m/z 275,1 (MH^+), R_t 2,74 мин.



2-Нитро-4-(3-пирролидинилпропокси)фениламин.

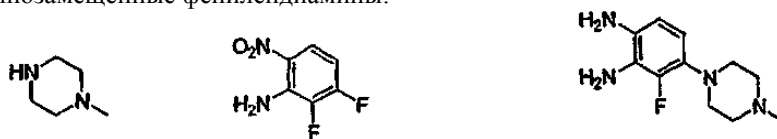
4-(3-Бромпропокси)-2-нитрофениламин 1 (1 экв.) нагревали до $70^\circ C$ вместе с пирролидином 2 (5 экв.) в MeCN, содержащем Cs_2CO_3 (2 экв.) и Bu_4NI (0,1 экв.), в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 и промывали водой. Органический слой концентрировали, получая целевой продукт 3. ЖХ-Масс-спектр m/z 266,2 (MH^+), R_t 1,51 мин.



4-(3-Пирролидинилпропокси)бензол-1,2-диамин.

К раствору 2-нитро-4-(3-пирролидинилпропокси)фениламина 1 в EtOH добавляли Pd/C (0,1 экв.). Реакционную колбу несколько раз продували ($\times 3$) азотом, а затем перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 ч. Продукт фильтровали через слой целита и целит промывали 25 мл EtOH, получая 2. ЖХ-Масс-спектр 236,2. R_t 0,94 мин.

3-Фтор-4-аминозамещенные фенилендиаминны:



1. Синтез 2-фтор-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-нитрофениламина.

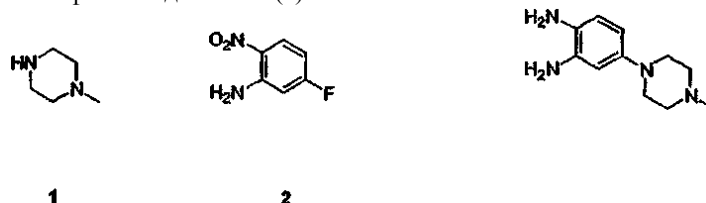
Раствор N-метилпиперазина (1,0 экв.), NMP, триэтиламина (3,0 экв.) и 5,6-дифтор-2-нитроанилина

(1,0 экв.) нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и затем выливали в воду и оставляли на 1 ч. Полученное твердое вещество собирали, сушили и использовали без дополнительной очистки. $MH^+ = 255,3$.

2. Синтез 3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,2-диамина.

К раствору 2-фтор-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-нитрофениламина в EtOH добавляли Pd/C (0,1 экв.). Реакционную колбу несколько раз продували ($\times 3$) азотом, а затем перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 ч. Продукт фильтровали через слой целита и целит промывали 25 мл EtOH, получая целевой диамин. ЖХ-Масс-спектр 225,3. R_t 0,45 мин.

4-Аминозамещенные фенилендиамины (a):



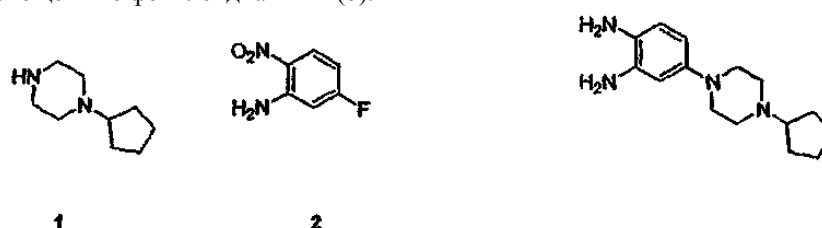
Синтез 5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-нитрофениламина.

Раствор N-метилпиперазина (1,0 экв.), NMP, триэтиламина (3,0 экв.) и 5-фтор-2-нитрофениламина (1,0 экв.) нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем выливали в воду и оставляли на 12 ч. Полученное твердое вещество собирали, сушили и использовали без дополнительной очистки. $MH^+ = 237,3$.

Синтез 4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензол-1,2-диамина.

К раствору 5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-нитрофениламина в EtOH добавляли Pd/C (0,1 экв.). Реакционную колбу несколько раз продували ($\times 3$) азотом, а затем перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 ч. Продукт фильтровали через слой целита и целит промывали 25 мл EtOH, получая целевой диамин. ЖХ-Масс-спектр 207,3; R_t 0,25 мин.

4-Аминозамещенные фенилендиамины (b).



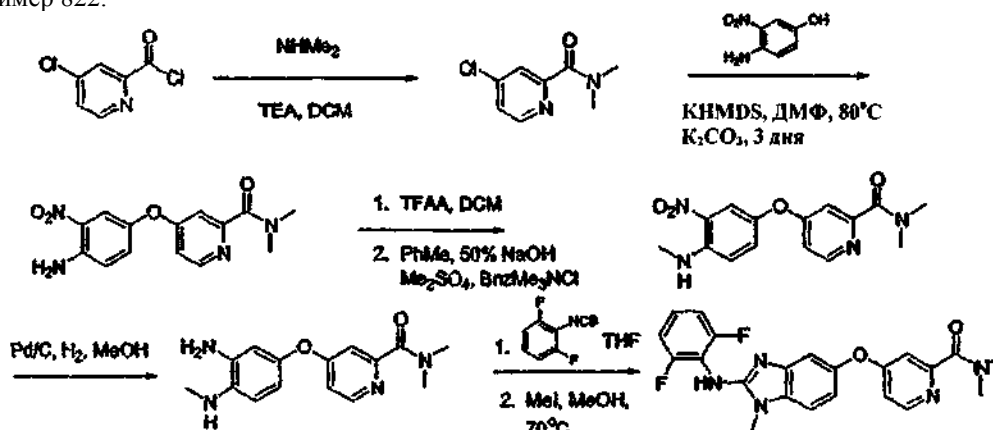
Синтез 5-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)-2-нитрофениламина.

1. Раствор N-циклопентилпиперазина (1,0 экв.), NMP, триэтиламина (3,0 экв.) и 5-фтор-2-нитрофениламина (1,0 экв.) нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и затем выливали в воду и оставляли на 12 ч. Полученное твердое вещество собирали, сушили и использовали без дополнительной очистки. $MH^+ = 291,4$.

2. Синтез 4-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)бензол-1,2-диамина.

К раствору 5-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)-2-нитрофениламина в EtOH добавляли Pd/C (0,1 экв.). Реакционную колбу несколько раз продували ($\times 3$) азотом, а затем перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 ч. Продукт фильтровали через слой целита и целит промывали 25 мл EtOH, получая целевой диамин. $MH^+ = 261,3$.

Пример 822.



Стадия 1. Синтез диметиламида 4-хлор-пиридин-2-карбоновой кислоты.

Раствор 4-хлорпиридин-2-карбонилхлорида (1 экв.) в дихлорметане охлаждали до 0°C, после чего

добавляли триэтиламин (2 экв.) с последующим добавлением диметиламина (2 экв., 2М раствор в ТГФ). Раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение ночи. Затем его промывали 1М NaOH. Отделенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая целевой продукт. ВЭЖХ, 1,82 мин; Масс-спектр: $MH^+=185,6$.

Стадия 2. Синтез диметиламида 4-(4-амино-3-нитрофенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты.

Смесь, содержащую 4-амино-3-нитрофенол (1 экв.) и бис(триметилсилил)амид калия (2 экв.), перемешивали в диметилформамиде в течение 2 ч при комнатной температуре. К данной смеси добавляли диметиламид 4-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) и карбонат калия (1,2 экв.) и затем смесь перемешивали при 90°C в течение 3 дней. Реакционную смесь затем концентрировали, после чего разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая коричневое твердое вещество. Очистка флэш-хроматографией с использованием этилацетата и гексана (1:1) давала целевой продукт в виде желтого сиропа. ВЭЖХ, 1,69 мин; Масс-спектр: $MH^+=303,1$.

Стадия 3. Синтез диметиламида 4-(4-метиламино-3-нитрофенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты.

Раствор диметиламида 4-(4-амино-3-нитрофенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в хлористом метиле обрабатывали ангидридом трифторуксусной кислоты (1 экв.) и перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой отделяли и промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили, фильтровали и упаривали. Масс-спектр: $MH^+=399,0$.

К раствору трифторацетамида (1 экв.) в смеси толуола, ацетонитрила и раствора гидроксида натрия (50%) добавляли хлорид бензилтриметиламмония (1 экв.) и диметилсульфат (1,2 экв.). Двухфазную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь помещали в этилацетат, промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили и упаривали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, получая целевой продукт. ВЭЖХ, 2,14 мин; Масс-спектр: $MH^+=317,3$.

Стадия 4. Синтез диметиламида 4-(3-амино-4-метиламино-фенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты.

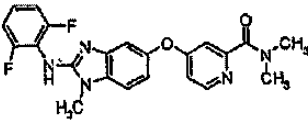
Раствор диметиламида 4-(4-метиламино-3-нитрофенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты в метаноле обрабатывали 10% палладием-на-угле и перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь продували азотом и затем фильтровали через целит и фильтрат концентрировали, получая диамин. ВЭЖХ, 1,17 мин; Масс-спектр: $MH^+=287,1$.

Стадия 5. Синтез диметиламида 4-[2-(2,6-дифторфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты.

Раствор диметиламида 4-(3-амино-4-метиламинофенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в метаноле обрабатывали 2,6-дифторфенилизотиоцианатом (1 экв.) и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли йодистый метил (1 экв.) и перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали и остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой. ВЭЖХ, 1,66 мин. Масс-спектр: $MH^+=424,1$.

Каждое из соединений 823-984, перечисленных ниже в таблице, было синтезировано так, как указано в правой колонке в соответствии со способом, приведенным в данном описании.

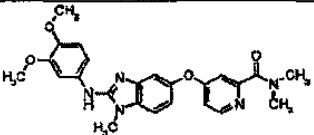
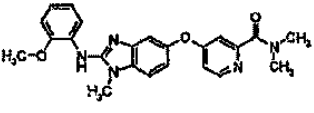
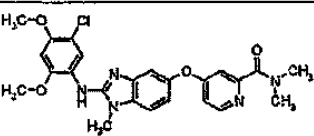
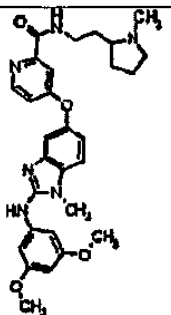
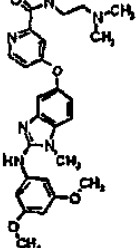
Таблица 13

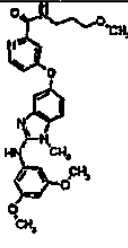
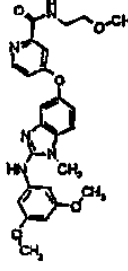
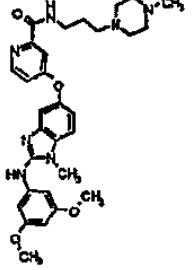
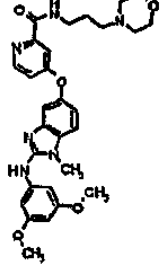
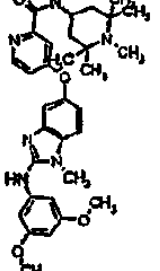
Пример	Структура	Название	MH^+	Синтезировано как в прим.
823		4-({2-[(2,6-дифторфенил)амино]-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил}окси)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид	424,1	822

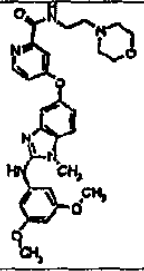
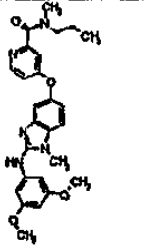
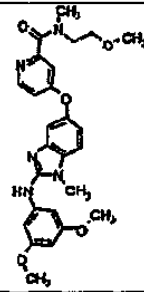
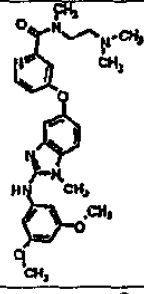
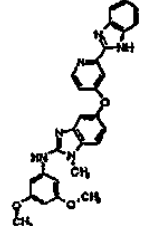
824		N,N-диметил-4-[(1-метил-2-[2-(трифторметил)фенил]амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	456,4	822
825		4-[(2-[(4-этилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид	416,5	822
826		4-[(2-[(3,5-дифторфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид	424,4	822
827		4-[(2-[(2,4-диметилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид	416,5	822
828		N,N-диметил-4-[(1-метил-2-[(2-[(трифторметил)окси]фенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	472,4	822
829		4-[(2-[(2,5-дифторфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид	424,4	822

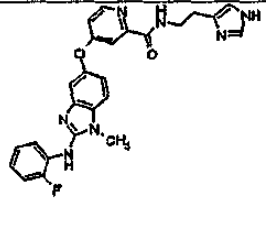
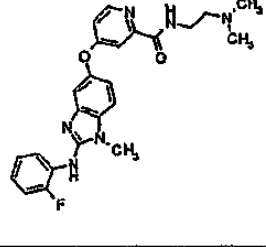
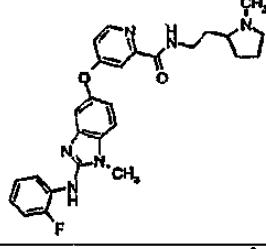
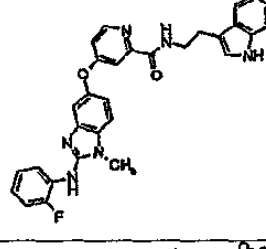
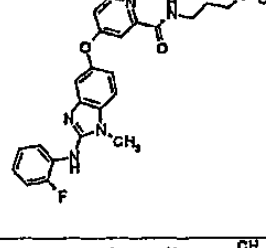
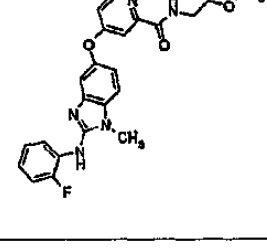
830		4-((2-((3-этилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид	416,5	
831		4-((2-((2-хлор-5-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид	490,9	
832		4-((2-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид	474,4	
833		N,N-диметил-4-[(1-метил-2-[[2-(метилтио)фенил]амино]-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	434,5	
834		4-((2-((2,4-дифторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид	424,4	
835		4-((2-((2,3-диметилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид	416,5	

836		4-[(2-({4-хлор-2-(трифторметил)фенил}амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид	490,9	
837		4-[(2-({3-хлор-2-метилфенил}амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид	436,9	
838		4-[(2-({5-хлор-2-(метилокси)фенил}амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид	452,9	822
839		4-[(2-({3,5-бис(метилокси)фенил}амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид	448,5	822
840		N,N-диметил-4-[(1-метил-2-({5-метил-2-(метилокси)фенил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	432,5	822
841		N,N-диметил-4-[(1-метил-2-({4-(метилокси)-1,1'-бифенил-3-ил}амино)-1Н-бензимидазол-5-окси]пиридин-2-карбоксамид	494,6	822

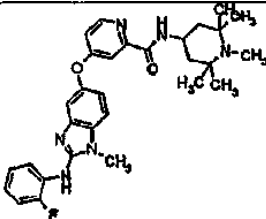
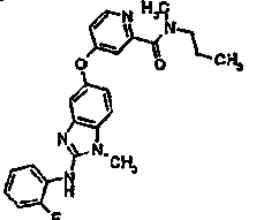
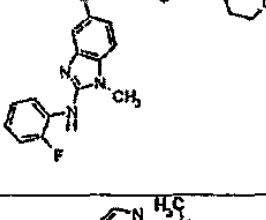
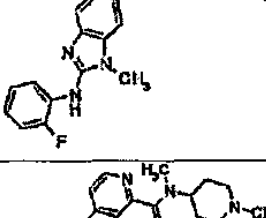
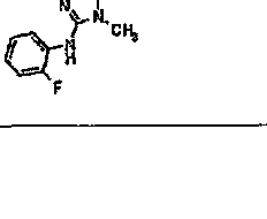
842		4-[(2-([3,4- бис (метилокси) фенил] амино)-1- метил-1Н- бензимидазол-5- ил) окси] -N,N- диметилпиридин-2- карбоксамид	448,5	822
843		N,N-диметил-4-[(1- метил-2-([2- (метилокси) фенил] амино)-1Н- бензимидазол-5- ил) окси] пиридин-2- карбоксамид	418,5	822
844		4-[(2-([5-хлор-2,4- бис (метилокси) фенил] амино)-1- метил-1Н- бензимидазол-5- ил) окси] -N,N- диметилпиридин-2- карбоксамид	482,9	822
845		4-[(2-([3,5- бис (метилокси) фенил] амино)-1- метил-1Н- бензимидазол-5- ил) окси] -N-[2-(1- метилпирролидин-2- ил) этил] пиридин-2- карбоксамид	531,6	372
846		4-[(2-([3,5- бис (метилокси) фенил] амино)-1-метил-1Н- бензимидазол-5- ил) окси] -N-[2- (диметиламино) этил] пиридин-2- карбоксамид	491,6	372

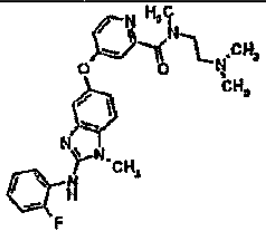
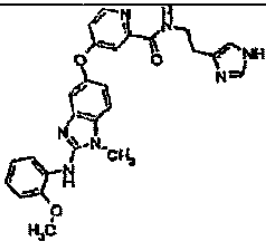
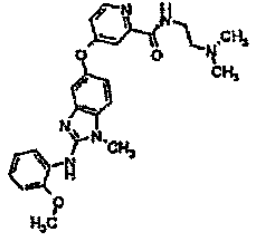
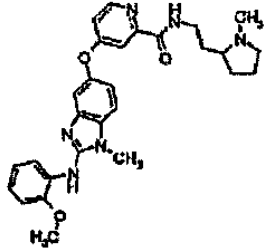
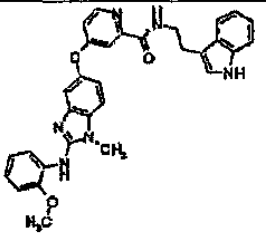
847		4-[(2-{[3,5- бис (метилокси) фенил] амино}-1- метил-1Н- бензимидазол-5- ил) окси]-N-[3- (метилокси) пропил] пиридин-2- карбоксамид	492,5	372
848		4-[(2-{[3,5- бис (метилокси) фенил] амино}-1- метил-1Н- бензимидазол-5- ил) окси]-N-[2- (метилокси) этил] пиридин-2- карбоксамид	478,5	372
849		4-[(2-{[3,5- бис (метилокси) фенил] амино}-1- метил-1Н- бензимидазол-5- ил) окси]-N-[3-(4- метилпиперазин-1- ил) пропил] пиридин- 2-карбоксамид	560,7	372
850		4-[(2-{[3,5- бис (метилокси) фенил] амино}-1- метил-1Н- бензимидазол-5- ил) окси]-N-(3- морфолин-4- илпропил) пиридин-2- карбоксамид	547,6	372
851		4-[(2-{[3,5- бис (метилокси) фенил] амино}-1-метил-1Н- бензимидазол-5- ил) окси]-N- (1,2,2,6,6- пентаметилпиперидин- 4-ил) пиридин-2- карбоксамид	573,7	372

852		4-[(2-({3,5- бис (метилокси) фенил] амино)-1-метил-1H- бензимидазол-5- ил) окси]-N-(2- морфолин-4- илэтил) пиридин-2- карбоксамид	533,6	372
853		4-[(2-({3,5- бис (метилокси) фенил] амино)-1-метил-1H- бензимидазол-5- ил) окси]-N-этил-N- пропилпиридин-2- карбоксамид	476,5	372
854		4-[(2-({3,5- бис (метилокси) фенил] амино)-1-метил-1H- бензимидазол-5- ил) окси]-N-метил-N- [2-(метилокси) этил] пиридин-2- карбоксамид	492,5	372
855		4-[(2-({3,5- бис (метилокси) фенил] амино)-1-метил-1H- бензимидазол-5- ил) окси]-N-[2- (диметиламино) этил]- N-метилпиридин-2- карбоксамид	505,6	372
856		5-([2-(1H- бензимидазол-2- ил) пиридин-4- ил] окси)-N-[3,5- бис (метилокси) фенил] -1-метил-1H- бензимидазол-2-амин	493,5	821

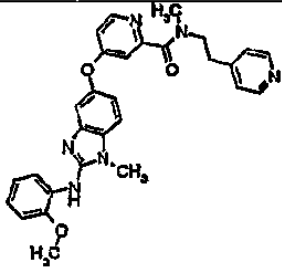
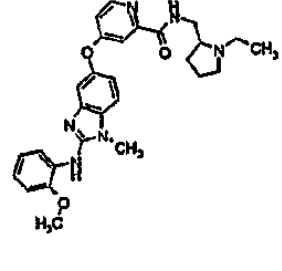
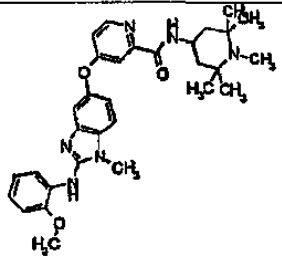
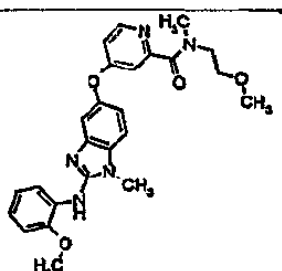
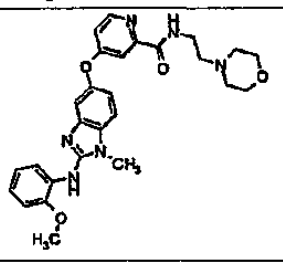
857		4-((2-((2-(2-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(1Н-имидазол-4-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	472,5	372
858		N-[2-(диметиламино)этил]-4-((2-((2-(2-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	449,5	372
859		4-((2-((2-(2-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	489,6	372
860		4-((2-((2-(2-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	521,6	372
861		4-((2-((2-(2-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[3-(метилокси)пропил]пиридин-2-карбоксамид	450,5	372
862		4-((2-((2-(2-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(метилокси)этил]пиридин-2-карбоксамид	436,5	372

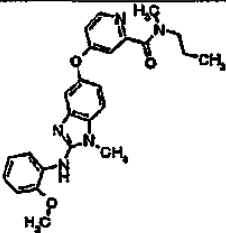
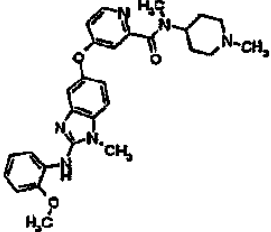
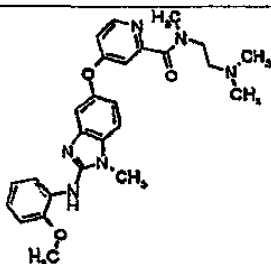
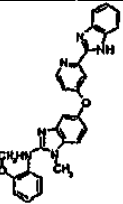
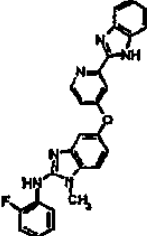
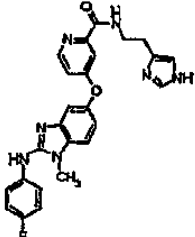
863		4-((2-((2-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пиридин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	483,5	372
864		4-((2-((2-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	518,6	372
865		4-((2-((2-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(3-морфолин-4-ил-пропил)пиридин-2-карбоксамид	505,6	372
866		4-((2-((2-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метил-N-(2-пиридин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	497,5	372
867		N-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]-4-((2-((2-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	489,6	372

868		4-((2-[(2-фторфенил) амино] -1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси) -N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид	531,6	372
869		4-((2-[(2-фторфенил) амино] -1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси) -N-метил-N-пропилпиридин-2-карбоксамид	434,5	372
870		4-((2-[(2-фторфенил) амино] -1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси) -N-(2-морфолин-4-ил-этил) пиридин-2-карбоксамид	491,5	372
871		4-((2-[(2-фторфенил) амино] -1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси) -N-метил-N-[2-(метилокси) этил] пиридин-2-карбоксамид	450,5	372
872		4-((2-[(2-фторфенил) амино] -1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси) -N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил) пиридин-2-карбоксамид	489,6	372

873		N-[2-(диметиламино)этил]-4-((2-((2-фторфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	463,5	372
874		N-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]-4-[(1-метил-2-((2-(метилокси)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	484,5	372
875		N-[2-(диметиламино)этил]-4-[(1-метил-2-((2-(метилокси)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	461,5	372
876		4-[(1-метил-2-((2-(метилокси)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	501,6	372
877		N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-4-[(1-метил-2-((2-(метилокси)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	533,6	372

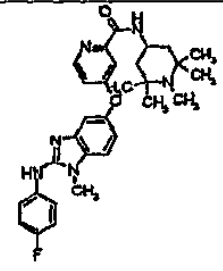
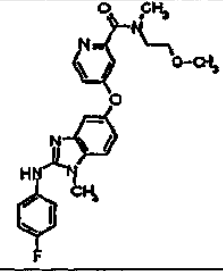
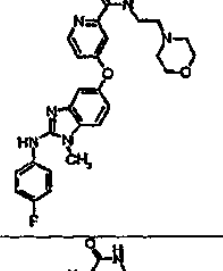
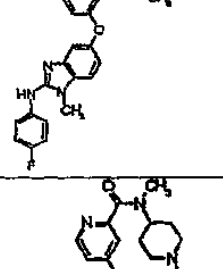
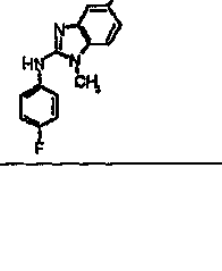
878		4-[(1-метил-2-{[2-(метилокси)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(метилокси)пропил]пиридин-2-карбоксамид	462,5	372
879		4-[(1-метил-2-{[2-(метилокси)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[2-(метилокси)этил]пиридин-2-карбоксамид	448,5	372
880		4-[(1-метил-2-{[2-(метилокси)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пиридин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	495,6	372
881		4-[(1-метил-2-{[2-(метилокси)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	530,6	372
882		4-[(1-метил-2-{[2-(метилокси)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(3-морфолин-4-илпропил)пиридин-2-карбоксамид	517,6	372

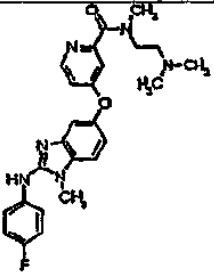
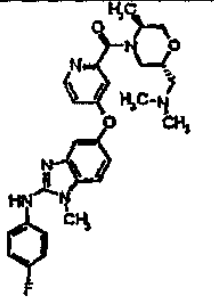
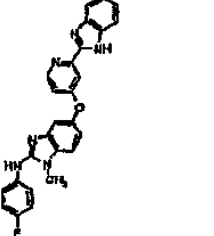
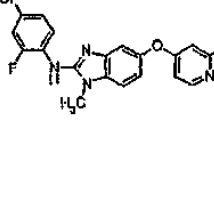
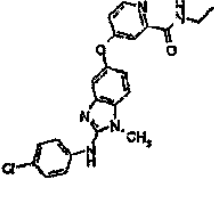
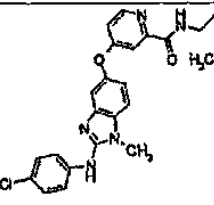
883		N-метил-4-[(1-метил-2-{[2-(метилокси)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пиридин-4-илэтил) пиридин-2-карбоксамид	509,6	372
884		N-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]-4-[(1-метил-2-{[2-(метилокси)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	501,6	372
885		4-[(1-метил-2-{[2-(метилокси)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид	543,7	372
886		N-метил-4-[(1-метил-2-{[2-(метилокси)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[2-(метилокси)этил]пиридин-2-карбоксамид	462,5	372
887		4-[(1-метил-2-{[2-(метилокси)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	503,6	372

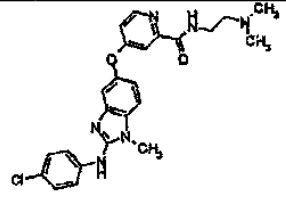
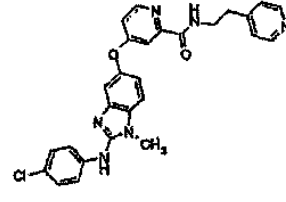
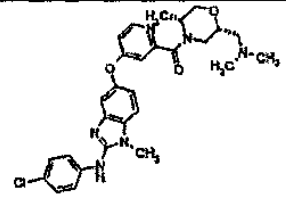
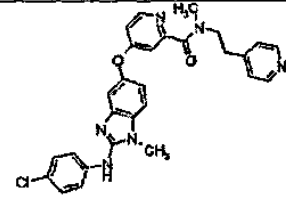
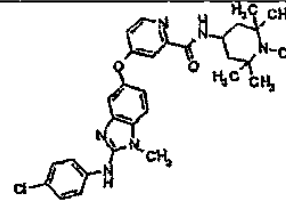
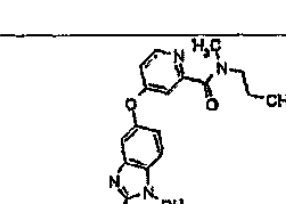
888		N-метил-4-[(1-метил-2-{[2-(метилокси)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-пропилпиридин-2-карбоксамид	446,5	372
889		N-метил-4-[(1-метил-2-{[2-(метилокси)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид	501,6	372
890		N-[2-(диметиламино)этил]-N-метил-4-[(1-метил-2-{[2-(метилокси)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	475,6	372
891		5-{[2-(1H-бензимидазол-2-ил)пиридин-4-ил]окси}-1-метил-N-[2-(метилокси)фенил]-1H-бензимидазол-2-амин	463,5	372
892		5-{[2-(1H-бензимидазол-2-ил)пиридин-4-ил]окси}-N-(2-фторфенил)-1-метил-1H-бензимидазол-2-амин	451,5	372
893		4-({2-[(4-фторфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси}-N-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	472,5	372

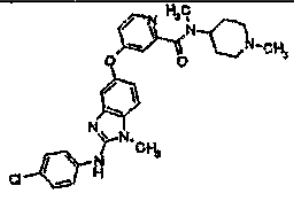
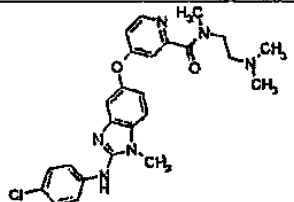
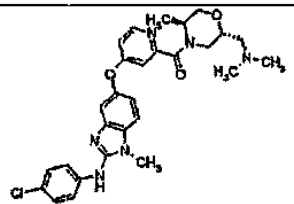
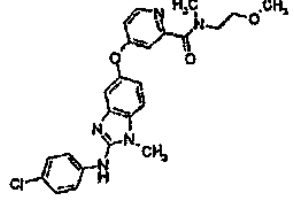
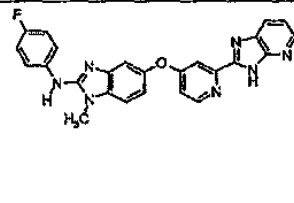
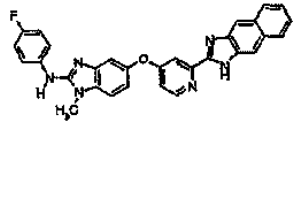
894		4-((2-[(4-фторфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(1-метил-пирролидин-2-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	489,6	372
895		N-[2-(диметиламино)этил]-4-((2-[(4-фторфенил)амино]-1-этил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	449,6	372
896		4-((2-[(4-фторфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	521,6	372
897		4-((2-[(4-фторфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[3-(метилокси)пропил]пиридин-2-карбоксамид	450,5	372
898		4-((2-[(4-фторфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(метилокси)этил]пиридин-2-карбоксамид	436,5	372
899		4-((2-[(4-фторфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пиридин-4-ил)этил)пиридин-2-карбоксамид	483,6	372

900		4-((2-[(4-фторфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	518,6	372
901		5-([2-((2R,5R)-2-[(диметиламино)метил]-5-метилморфлин-4-ил}карбонил)-пиридин-4-ил}окси)-N-(4-фторфенил)-1-метил-1H-бензимидазол-2-амин	519,6	372
902		4-((2-[(4-фторфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-(3-морфолин-4-илпропил)пиридин-2-карбоксамид	505,6	372
903		4-((2-[(4-фторфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метил-N-(2-пиридин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	497,6	372
904		4-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]-4-((2-[(4-фторфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	489,6	372

905		4-((2-[(4-фторфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(1,2,2,6,6-пентаэтилпиперидин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид	531,7	372
906		4-((2-[(4-фторфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метил-N-[2-(метилокси)этил]пиридин-2-карбоксамид	450,6	372
907		4-((2-(4-фторфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	491,6	372
908		4-((2-[(4-фторфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-пропилпиридин-2-карбоксамид	434,6	372
909		4-((2-[(4-фторфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид	489,6	372

910		N-[2-((диметиламино) этил) - 4-((2-[(4- фторфенил) амино] -1- метил-1H- бензимидазол-5- ил)окси) -N- метилпиридин-2- карбоксамида	463,6	372
911		5-((2-((2R,5S)-2- [(диметиламино) метил] -5- метилморфолин-4- ил)карбонил)пиридин- 4-ил)окси)-N-(4- фторфенил)-1-метил- 1H-бензимидазол-2- амин	519,6	372
912		5-((2-(1H- бензимидазол-2- ил)пиридин-4- ил)окси)-N-(4- фторфенил)-1-метил- 1H-бензимидазол-2- амин	451,5	372
913		4-((2-[(4-бром-2- фторфенил) амино] -1- метил-1H- бензимидазол-5- ил)окси) -N- метилпиридин-2- карбоксамида	471,3	372
914		4-((2-[(4- хлорфенил) амино] -1- метил-1H- бензимидазол-5- ил)окси) -N-(2- фенилэтил) пиридин-2- карбоксамида	499,0	372
915		4-((2-[(4- хлорфенил) амино] -1- метил-1H- бензимидазол-5- ил)окси) -N-{2-[2- (метилокси) фенил] этил} пиридин-2- карбоксамида	529,0	372

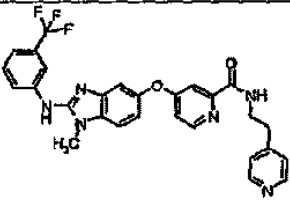
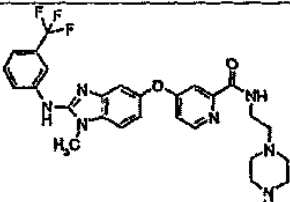
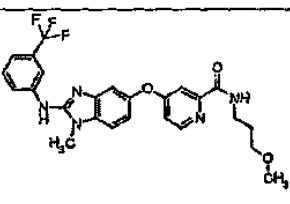
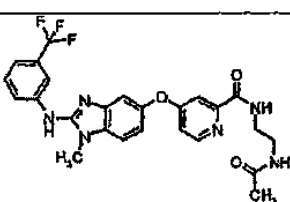
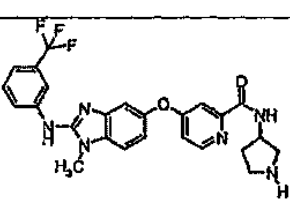
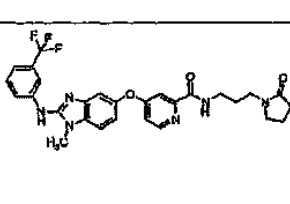
916		4-((2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(диметиламино)этил]пиридин-2-карбоксамид	466,0	372
917		4-((2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пиридин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	500,0	372
918		N-(4-хлорфенил)-5-{{[2-((2R,5R)-2-[(диметиламино)этил]-5-метилморфолин-4-ил)карбонил]пиридин-4-ил}окси}-1-метил-1Н-бензимидазол-2-амин	536,0	372
919		N-((2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метил-N-(2-пиридин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	514,0	372
920		4-((2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид	548,1	372
921		4-((2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метил-N-пропилпиридин-2-карбоксамид	450,9	372

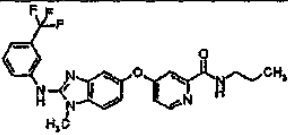
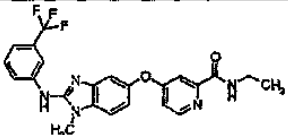
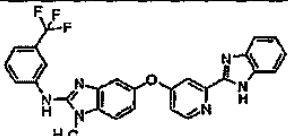
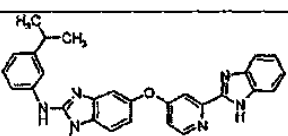
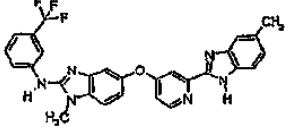
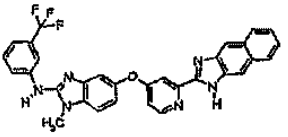
922		4-((2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид	506,0	372
923		4-((2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(диметиламино)этил]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	480,0	372
924		N-(4-хлорфенил)-5-{{[2-((2R,5S)-2-(диметиламино)этил)-5-метилморфолин-4-ил]карбонил}пиридин-4-ил}окси)-метил-1Н-бензимидазол-2-амин	536,0	372
925		4-((2-((4-хлорфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метил-N-[2-(метилокси)этил]пиридин-2-карбоксамид	466,9	372
926		N-(4-фторфенил)-5-{{[2-(3Н-имидазол[4,5-Ь]пиридин-2-ил)пиридин-4-ил]окси}-1-метил-1Н-бензимидазол-2-амин	452,5	821
927		N-(4-фторфенил)-1-метил-5-{{[2-(1Н-нафто[2,3-Ь]имидазол-2-ил)пиридин-4-ил]окси}-1Н-бензимидазол-2-амин	501,5	821

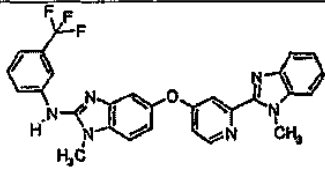
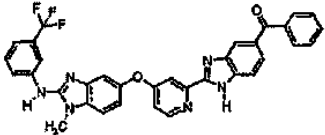
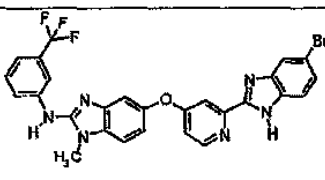
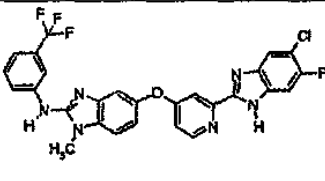
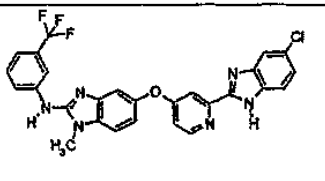
928		N-(4-фторфенил)-1-метил-5-([2-(5-метил-1H-бензимидазол-2-ил)пиридин-4-ил]окси)-1H-бензимидазол-2-амин	465, 5	821
929		N-(4-фторфенил)-1-метил-5-([2-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]пиридин-4-ил]окси)-1H-бензимидазол-2-амин	549, 6	821
930		N-(4-фторфенил)-1-метил-5-([2-(1-метил-1H-бензимидазол-ил)пиридин-4-ил]окси)-1H-бензимидазол-2-амин	465, 5	821
931		5-([2-[5-(1,1-диметилэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]пиридин-4-ил]окси)-N-(4-фторфенил)-1-метил-1H-бензимидазол-2-амин	507, 6	821
932		N-[(1-этилпирролидин-2-ил)-метил]-4-[(1-метил-2-([3-(трифторметил)фенил]амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	539, 3	372
933		4-[(1-метил-2-([3-(трифторметил)фенил]амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	541, 3	372

934		N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]-4-[(1-метил-2-({3-трифторметил}фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-пиридин-2-карбоксамид	568,4	372
935		4-[(1-метил-2-({3-(трифторметил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-1,3-тиазол-2-илпиридин-2-карбоксамид	511,2	372
936		N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]-4-[(1-метил-2-({3-(трифторметил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	539,3	372
937		4-[(1-метил-2-({3-(трифторметил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	540,3	372
938		4-[(1-метил-2-({3-(трифторметил)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	525,3	372

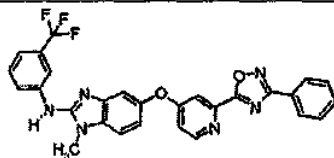
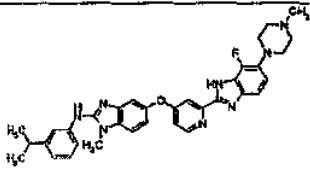
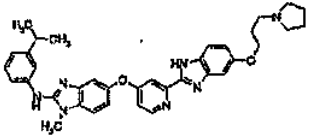
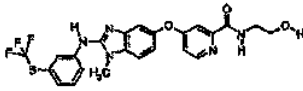
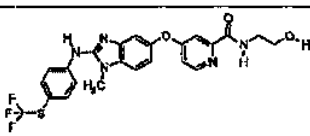
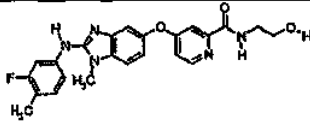
939		N-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]-4-[(1-метил-2-{[3-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	536, 3	372
940		N-[2-(метилокси)этил]-4-[(1-метил-2-{[3-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	486, 3	372
941		N-(2-гидроксиэтил)-4-[(1-метил-2-{[3-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	472, 2	372
942		N-[(1-метил-2-{[3-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пиперидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	539, 3	372
943		4-[(1-метил-2-{[3-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(3-пиперидин-1-илпропил)пиридин-2-карбоксамид	553, 3	372
944		N-[(1-метил-2-{[3-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(3-пирролидин-1-илпропил)пиридин-2-карбоксамид	539, 3	372

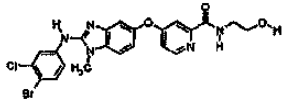
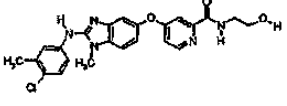
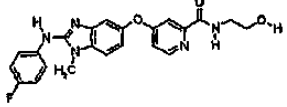
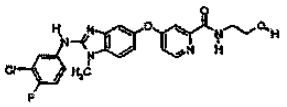
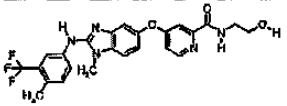
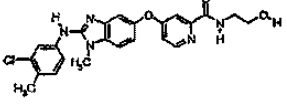
945		4-[(1-метил-2-{[3-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пиридин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	533,3	372
946		4-[(1-метил-2-{[3-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пиперазин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	540,2	372
947		N-[3-(метилокси)пропил]-4-[(1-метил-2-{[3-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	500,2	372
948		N-[2-(ацетиламино)этил]-4-[(1-метил-2-{[3-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	513,3	372
949		4-[(1-метил-2-{[3-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-пирролидин-3-илпиридин-2-карбоксамид	497,2	372
950		4-[(1-метил-2-{[3-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	553,3	372

951		4-[(1-метил-2-{[3-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-пропилпиридин-2-карбоксамид	470,3	372
952		N-этил-4-[(1-метил-2-{[3-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	456,2	372
953		5-{[2-(1H-бензимидазол-2-ил)пиридин-4-ил]окси}-1-метил-N-[3-(трифторметил)фенил]-1H-бензимидазол-2-амин	501,2	821
954		5-{[2-(1H-бензимидазол-2-ил)пиридин-4-ил]окси}-1-метил-N-[3-(1-метилэтил)фенил]-1H-бензимидазол-2-амин	abran	821
955		1-метил-5-{[2-(5-метил-1H-бензимидазол-2-ил)пиридин-4-ил]окси}-N-[3-(трифторметил)фенил]-1H-бензимидазол-2-амин	515,2	821
956		1-метил-5-{[2-(1H-нафто[2,3-д]имидазол-2-ил)пиридин-4-ил]окси}-N-[3-(трифторметил)фенил]-1H-бензимидазол-2-амин	551,3	821

957		1-метил-5-{{2-[(1-метил-2-бензимидазол-2-ил) пиридин-4-ил] окси}-N-[3-(трифторметил) фенил]-1H-бензимидазол-2-амин	515,2	821
958		(2-{{4-[(1-метил-2-бензимидазол-5-ил) окси] пиридин-2-ил}-1H-бензимидазол-5-ил) (фенил) метанон	605,2	821
959		5-{{2-[(5-бром-1H-бензимидазол-2-ил) пиридин-4-ил] окси}-1-метил-N-[3-(трифторметил) фенил]-1H-бензимидазол-2-амин	579,1	821
960		5-{{2-[(5-хлор-6-фтор-1H-бензимидазол-2-ил) пиридин-4-ил] окси}-1-метил-N-[3-(трифторметил) фенил]-1H-бензимидазол-2-амин	553,2	821
961		5-{{2-[(5-хлор-1H-бензимидазол-2-ил) пиридин-4-ил] окси}-1-метил-N-[3-(трифторметил) фенил]-1H-бензимидазол-2-амин	535,2	821

962		5-([2-(5-фтор-1H-бензимидазол-2-ил) пиридин-4-ил] окси)-1-метил-N-[3-(трифторметил) фенил]-1H-бензимидазол-2-амин	519,4	821
963		1-метил-5-([2-(5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-2-ил) пиридин-4-ил] окси)-N-[3-(трифторметил) фенил]-1H-бензимидазол-2-амин	569,2	821
964		метил 2-{4-([1-метил-2-([3-(трифторметил) фенил] амино)-1H-бензимидазол-5-ил] окси) пиридин-2-ил]-1H-бензимидазол-5-карбоксилат	559,2	821
965		5-([2-(5,6-дихлор-1H-бензимидазол-2-ил) пиридин-4-ил] окси)-1-метил-N-[3-(трифторметил) фенил]-1H-бензимидазол-2-амин	569,1	821
966		5-([2-(5-(1,1-диметилэтил)-1H-бензимидазол-2-ил) пиридин-4-ил] окси)-1-метил-N-[3-(трифторметил) фенил]-1H-бенимидазол-2-амин	557,3	821

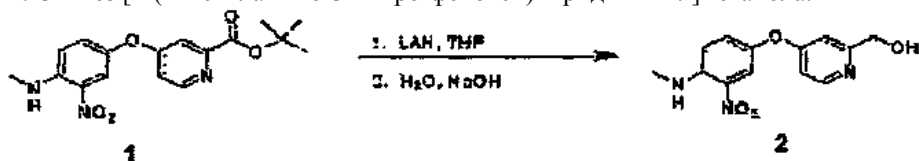
967		1-метил-5-{[2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил) пиридин-4-ил]окси}-N-[3-(трифторметил) фенил]-1H-бензимидазол-2-амин	529,2	821
968		5-([2-[7-фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензимидазол-2-ил] пиридин-4-ил]окси)-1-метил-N-[3-(1-метилэтил) фенил]-1H-бензимидазол-2-амин	591,3	821
969		1-метил-N-[3-(1-метилэтил) фенил]-5-([2-(5-([3-пирролидин-1-илпропил)окси]-1H-бензимидазол-2-ил) пиридин-4-ил]окси)-1H-бензимидазол-2-амин	602,7	821
970		N-(2-гидроксиэтил)-4-([1-метил-2-([3-([трифторметил)тио] фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	504,1	820
971		N-(2-гидроксиэтил)-4-([1-метил-2-(14-([трифторметил)тио] фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	504,1	820
972		4-([2-([3-фтор-4-метилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]окси)-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	436,2	820

973		4-((2-((4-бром-3-хлорфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-гидоксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	516	820
974		4-((2-((4-хлор-3-метил-фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	452,2	820
975		4-((2-((4-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	422,2	820
976		4-((2-((3-хлор-4-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	456,2	820
977		N-(2-гидроксиэтил)-4-((1-метил-2-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	486,2	820
978		4-((2-((3-хлор-4-метил-фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	452,2	820

979		4-((2-[(4-бром-3-фтор-фенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	502,1	820
980		5-((2-[(4-фтор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]пиридин-4-ил}окси)-1-метил-N-[3-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-2-амин	428,2	821
981		5-([2-(1Н-бензимидазол-2-ил)пиридин-4-ил}окси)-N-(4-хлор-3-пиридин-4-илфенил)-1-метил-1Н-бензимидазол-2-амин	545,0	821
982		1-метил-5-[2-(5-{[2-(метилокси)этил]окси}-1Н-бензимидазол-2-ил)пиридин-4-ил}окси)-N-3-[(трифторметил)тио]фенил)-1Н-бензимидазол-2-амин	607,2	821
983		5-((2-[5-(4-циклопентил-пиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]пиридин-4-ил}окси)-1-метил-N-{3-[(трифторметил)тио]фенил}-1Н-бензимидазол-2-амин	685,3	821
984		1-метил-N-(3-пиридин-4-илфенил)-5-((2-[5-(трифторметил-1Н-бензимидазол-2-ил]пиридин-4-ил}окси)-1Н-бензимидазол-2-амин	578,3	821

Пример 985. Синтез серии оксимов: оксим 4-[2-(4-бром-фениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбальдегида.

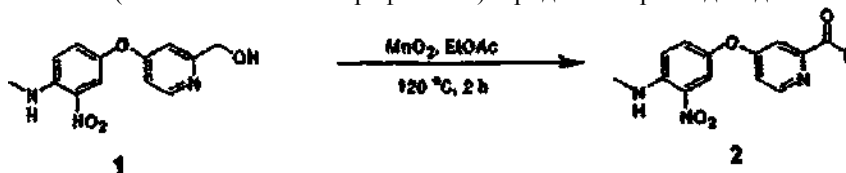
Стадия 1. Синтез [4-(4-метиламино-3-нитро-фенокси)пиридин-2-ил]метанола.



В высушенную пламенем трехгорлую колбу емкостью 500 мл, продуваемую током N_2 , загружали ЛАН (2,32 г, 58,0 ммоль) и сухой ТГФ (60 мл). Полученную суспензию охлаждали до 0°C и медленно добавляли суспензию трет-бутилового эфира 1 (10,0 г, 29,0 ммоль) в сухом ТГФ (60 мл), поддерживая внутреннюю температуру реакции ниже 5°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин,

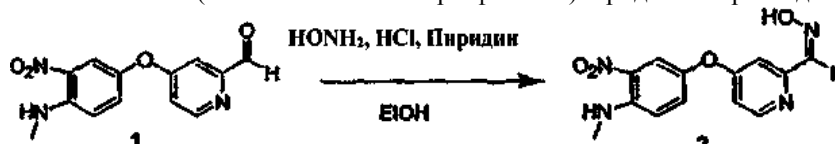
затем при комнатной температуре в течение 30 мин. После того как реакция считалась завершившейся, смесь последовательно обрабатывали добавлением по каплям воды (2,3 мл), 10% NaOH (2,3 мл) и воды (7,2 мл). Полученную суспензию фильтровали через целит, промывали этилацетатом и метанолом, и собранную органическую фазу концентрировали. Неочищенный продукт абсорбировали силикагелем и очищали флэш-хроматографией (97:3 CH₂Cl₂/MeOH), получая 2 в виде оранжевого твердого вещества: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,05 (ушир. с, 1H), 7,96 (д, J=2,75 Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,75 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,35 Гц, 1H), 6,75 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 3,07 (д, J=5,23 Гц, 3 H).

Стадия 2. Синтез 4-(4-метиламино-3-нитрофенокси)пиридин-2-карбальдегида.



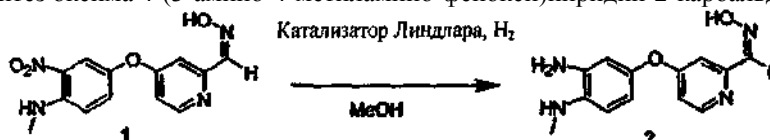
В реакционную пробирку емкостью 250 мл загружали бензиловый спирт 1 (1,0 г, 3,6 ммоль), MnO₂ (4,7 г, 54 ммоль) и EtOAc (20 мл). Реакционную пробирку герметически закрывали и нагревали при 120°C при перемешивании в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем фильтровали через целит и промывали последовательно EtOAc, MeOH и EtOH. Объединенную органическую фазу концентрировали, получая 936 мг (3,4 ммоль, 94%) 2 в виде оранжевого твердого вещества: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,01 (с, 1H), 8,64 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,09 (ушир. с, 1H), 7,96 (д, J=2,75 Гц, 1H), 7,37 (д, J=2,48 Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,75 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=2,47, 5,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J=9,35 Гц, 1H), 3,08 (д, J=5,23 Гц, 3 H).

Стадия 3. Синтез оксима 4-(4-метиламино-3-нитро-фенокси)пиридин-2-карбальдегида.



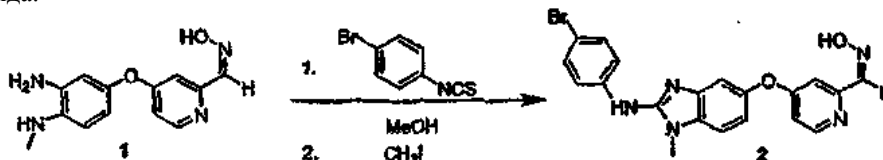
В круглодонную колбу емкостью 50 мл загружали 1 (680 мг, 2,5 ммоль), гидроксилламин-HCl (191 мг, 2,75 ммоль), пиридин (0,25 мл, 3,0 ммоль) и этанол (10 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт концентрировали, абсорбировали силикагелем и очищали флэш-хроматографией (97:3 CH₂Cl₂/MeOH), получая 2 в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-Масс-спектр m/z 289,2 (M⁺), t_R=2,06 мин.

Стадия 4. Синтез оксима 4-(3-амино-4-метиламино-фенокси)пиридин-2-карбальдегида.



В реакционную пробирку загружали суспензию 1 (330 мг, 1,15 ммоль) и катализатора Линдлара (245 мг, 10 мол.%) в метаноле (5 мл), герметически закрывали и помещали во встряхивающее устройство Парра. Реакционную смесь подвергали действию давления H₂ (60 фт/кв.дюйм) и выдерживали в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и оставшееся твердое вещество промывали MeOH. Объединенную органическую фазу концентрировали, получая 2 в виде коричневого полутвердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

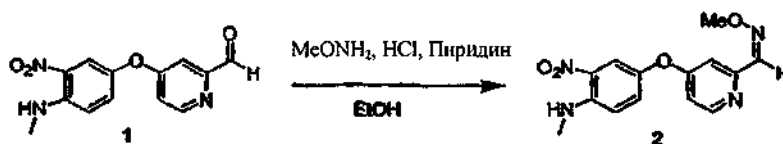
Стадия 5. Синтез оксима 4-[2-(4-бром-фениламино)-1-метил-1H-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбальдегида.



В круглодонную колбу емкостью 5 мл загружали 4-бромфенилизотиоцианат (54 мг, 0,25 ммоль), диамин 1 (65 мг, 0,25 ммоль) и MeOH (1 мл). Полученную реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли йодистый метил (20 мкл, 0,33 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и полученный остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой. ЖХ/Масс-спектр m/z 438,1 (M⁺), t_R=1,87 мин.

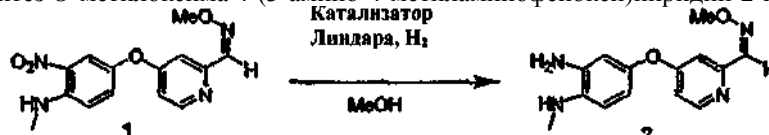
Пример 986. Синтез серии О-метилоксимов: О-метилоксим 4-[1-метил-2-(4-трифторметилсульфанилфениламино)-1H-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбальдегида.

Стадия 1. Синтез О-метилоксима 4-(4-метиламино-3-нитро-фенокси)пиридин-2-карбальдегида.



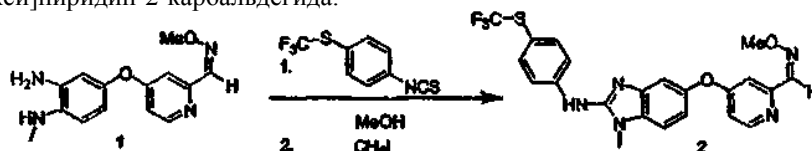
В круглодонную колбу емкостью 25 мл загружали суспензию 1 (600 мг, 2,2 ммоль), метоксиамина-НCl (202 мг, 2,42 ммоль) и пиридин (0,22 мл, 2,6 ммоль) в этаноле (9 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт концентрировали, абсорбировали силикагелем и очищали флэш-хроматографией (97:3 CH₂Cl₂/MeOH), получая 2 в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-Масс-спектр m/z 303,2 (MH⁺), t_R =2,40 мин.

Стадия 2. Синтез О-метилоксиа 4-(3-амино-4-метиламинофенокси)пиридин-2-карбальдегида.



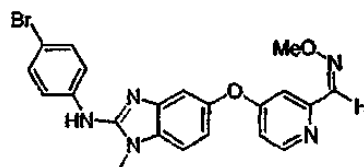
В реакционную пробирку загружали суспензию 1 (270 мг, 0,9 ммоль) и катализатор Линдлара (192 мг, 10 мол.%) в метаноле (5 мл) и затем помещали во встряхивающее устройство Парра. Реакционную смесь подвергали действию давления H₂ (60 фт/кв.дюйм) и выдерживали в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и оставшееся твердое вещество промывали метанолом. Объединенную органическую фазу концентрировали, получая 2 в виде коричневого полутвердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-Масс-спектр m/z 273,3 (MH⁺), t_R =1,56 мин.

Стадия 3. Синтез О-метилоксиа 4-[1-метил-2-(4-трифторметилсульфанилфениламино)-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбальдегида.



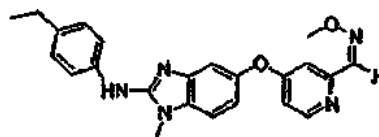
В круглодонную колбу емкостью 5 мл загружали 4-трифторметилтиофенилизотиоцианат (24 мг, 0,1 ммоль), диамин 1 (27 мг, 0,1 ммоль) и MeOH (0,5 мл). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи, после чего добавляли иодистый метил (8 мкл, 0,13 ммоль). Через 16 ч реакционную смесь концентрировали, и полученный остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой. ЖХ-Масс-спектр m/z 474,3 (MH⁺), t_R =2,42 мин.

Пример 987.



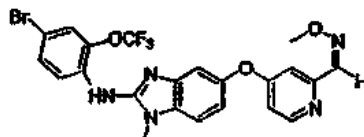
Синтезирован, как описано в примере 986 стадия 3, с использованием 4-бромфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 402,4 (MH⁺), t_R =2,15 мин.

Пример 988.



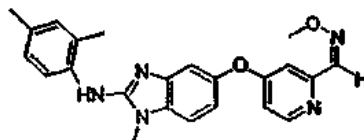
Синтезирован, как описано в примере 986 стадия 3, с использованием 4-этилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 402,4 (MH⁺), t_R =2,15 мин.

Пример 989.



Синтезирован, как описано в примере 986 стадия 3, с использованием 4-бром-2-трифторметоксифенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 536,2 (MH⁺), t_R =2,38 мин.

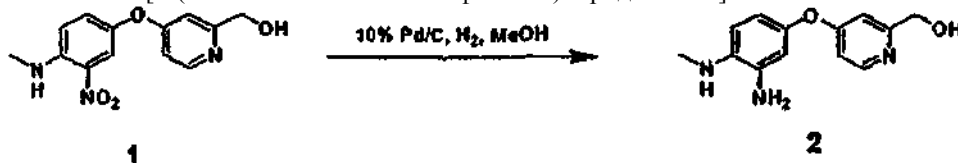
Пример 990.



Синтезирован, как описано в примере 986 стадия 3 с использованием 2,4-диметилфенилзотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 402, (MH^+), $t_R=2,07$ мин.

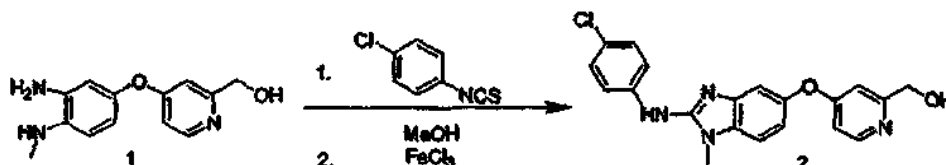
Пример 991. Синтез ряда бензиловых спиртов: {4-[2-(4-хлорфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-ил}метанол.

Стадия 1. Синтез [4-(3-амино-4-метиламино-фенокси)пиридин-2-ил]метанола.



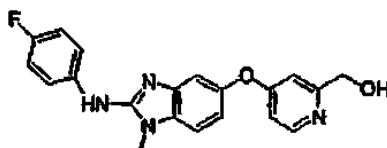
Суспензию нитроанилина 1 (550 мг, 2,0 ммоль) в метаноле продували N_2 в течение 20 мин, после чего добавляли 10% Pd/C (106 мг, 0,1 ммоль). В реакционную смесь подавали H_2 и выдерживали в атмосфере H_2 в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь продували N_2 и фильтровали через целит. Собранное твердое вещество промывали EtOAc (3×50 мл), и объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и концентрировали, получая 2, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2. Синтез {4-[2-(4-хлорфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-ил}метанола.



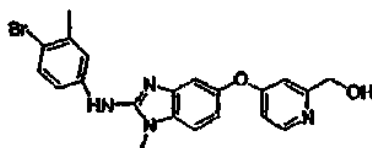
В круглодонную колбу емкостью 5 мл загружали 4-хлорфенилизотиоцианат (34 г, 0,2 ммоль), диамин 1 (49 мг, 0,2 ммоль) и MeOH (1 мл), и полученную реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли хлорид железа (16 мг, 0,1 ммоль) и красную реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой, слои разделяли и водную фазу нейтрализовали ($pH=7$) насыщенным водным раствором Na_2CO_3 . Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили и концентрировали, получая коричневое твердое вещество. Реакционную смесь концентрировали, и полученный остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой. ЖХ-Масс-спектр m/z 381,3 (MH^+), $t_R=2,27$ мин.

Пример 992.



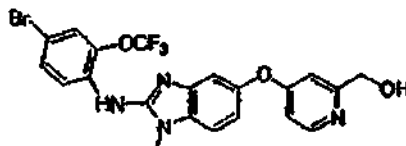
Синтезирован, как описано в примере 1058, стадия 2, с использованием 4-фторфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 365,4 (MH^+), $t_R=2,04$ мин.

Пример 993.



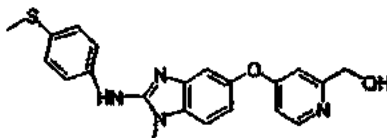
Синтезирован, как описано в примере 991, стадия 2, с использованием 4-бром-3-метилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 439,3 (MH^+), $t_R=2,79$ мин.

Пример 994.



Синтезирован, как описано в примере 991, стадия 2, с использованием 4-бром-2-трифторметоксифенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 511,3 (MH^+), $t_R=3,08$ мин.

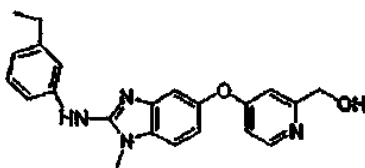
Пример 995.



Синтезирован, как описано в примере 991, стадия 2, с использованием 4-метилтиофенилизотио-

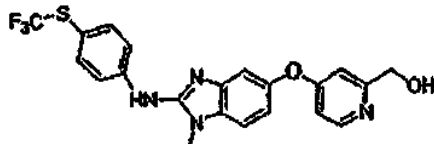
цианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 393,4 (MH^+), $t_R=2,46$ мин.

Пример 995a.



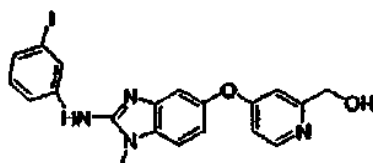
Синтезирован, как описано в примере 991, стадия 2, с использованием 3-этилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 375,4 (MH^+), $t_R=2,57$ мин.

Пример 996.



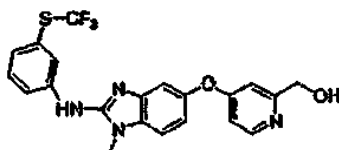
Синтезирован, как описано в примере 991, стадия 2, с использованием 4-трифторметилтиофенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 447,3 (MH^+), $t_R=3,21$ мин.

Пример 997.



Синтезирован, как описано в примере 991, стадия 2, с использованием 3-йодфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 473,2 (MH^+), $t_R=2,57$ мин.

Пример 998.

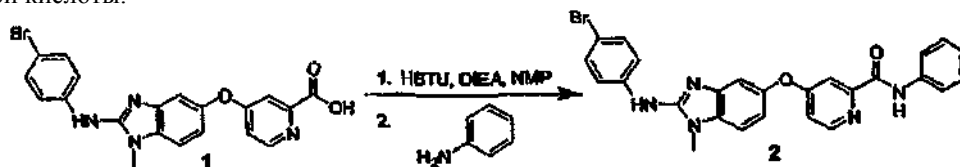


Синтезирован, как описано в примере 991, стадия 2 с использованием 3-трифторметилтиофенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 447,3 (MH^+), $t_R=3,08$ мин.

Пример 999. Фениламид 4-[2-(4-бромфениламино)-1-метил-1H-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты.

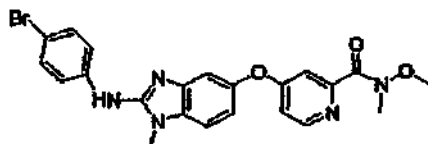
Способ синтеза ряда анилидов (4-Br и 3-iPrг концевые группы в западной части).

Синтез фениламида 4-[2-(4-бромфениламино)-1-метил-1H-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты.



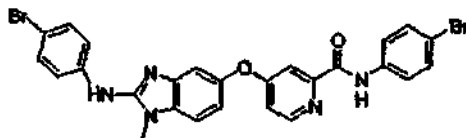
Суспензию 1 (44 мг, 0,1 ммоль), HBTU (46 мг, 0,12 ммоль) и DIEA (43 мкл, 0,25 ммоль) в NMP (0,5 мл) встряхивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли анилин и реакционную смесь встряхивали в течение ночи. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой. ЖХ-Масс-спектр m/z 515,2 (MH^+), $t_R=2,75$ мин.

Пример 1000.



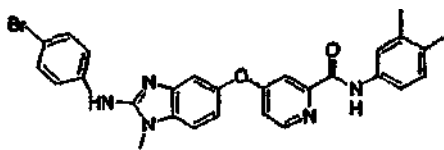
Синтезирован, как описано в примере 999, с использованием N,O-диметилгидроксиламина·HCl. ЖХ-Масс-спектр m/z 483,3 (MH^+), $t_R=2,07$ мин.

Пример 1001.

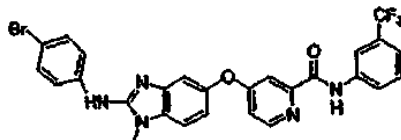


Синтезирован, как описано в примере 999, с использованием 4-броманилина. ЖХ-Масс-спектр m/z

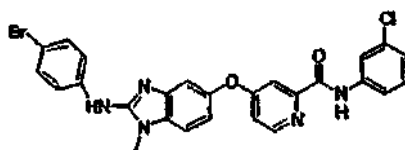
594,0 (MH^+), $t_R=5,39$ мин.
Пример 1002.



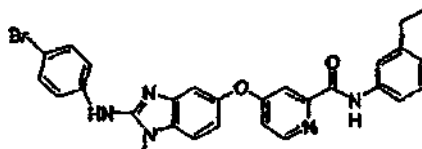
Синтезирован, как описано в примере 999, с использованием 3,4-диметиланилина. ЖХ-Масс-спектр m/z 543,2 (MH^+), $t_R=5,39$ мин.
Пример 1003.



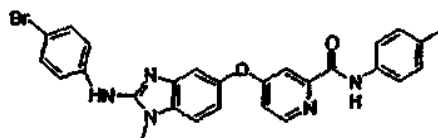
Синтезирован, как описано в примере 999, с использованием 3-трифторметиланилина. ЖХ-Масс-спектр m/z 583,1 (MH^+), $t_R=3,12$ мин.
Пример 1004.



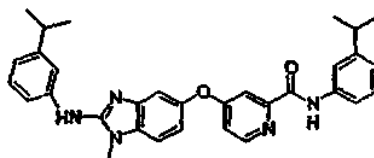
Синтезирован, как описано в примере 999, с использованием 3-хлоранилина. ЖХ-Масс-спектр m/z 550,1 (MH^+), $t_R=5,28$ мин.
Пример 1005.



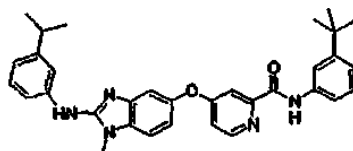
Синтезирован, как описано в примере 999, с использованием 3-этиланилина. ЖХ-Масс-спектр m/z 543,2 (MH^+), $t_R=3,16$ мин.
Пример 1006.



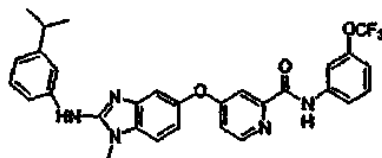
Синтезирован, как описано в примере 1067, с использованием 4-метиланилина. ЖХ-Масс-спектр m/z 529,2 (MH^+), $t_R=5,15$ мин.
Пример 1007.



Синтезирован, как описано в примере 999, с использованием 3-изопропиланилина. ЖХ-Масс-спектр m/z 520,3 (MH^+), $t_R=5,98$ мин.
Пример 1008.

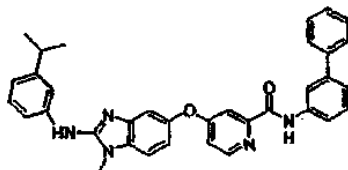


Синтезирован, как описано в примере 999, с использованием 3-трет-бутиланилина. ЖХ-Масс-спектр m/z 534,3 (MH^+), $t_R=3,32$ мин.
Пример 1009.



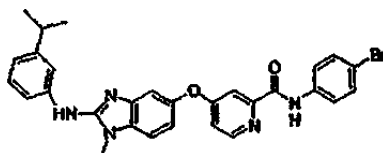
Синтезирован, как описано в примере 999, с использованием 3-трифторметоксианилина. ЖХ-Масс-спектр m/z 562,2 (MH^+), $t_R=3,15$ мин.

Пример 1010.



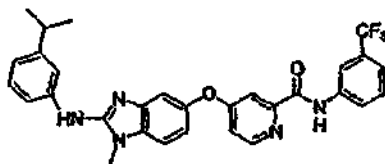
Синтезирован, как описано в примере 999, с использованием 3-бифениламина. ЖХ-Масс-спектр m/z 554,3 (MH^+), $t_R=3,28$ мин.

Пример 1011.



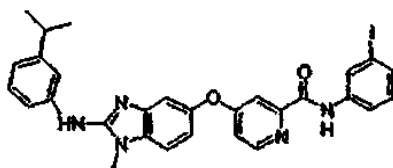
Синтезирован, как описано в примере 999, с использованием 4-броманилина. ЖХ-Масс-спектр m/z 557,2 (MH^+), $t_R=5,65$ мин.

Пример 1012.



Синтезирован, как описано в примере 999, с использованием 3-трифторметиланилина. ЖХ-Масс-спектр m/z 546,3 (MH^+), $t_R=5,74$ мин.

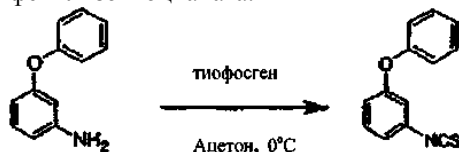
Пример 1013.



Синтезирован, как описано выше в примере 999, с использованием 3-йоданилина. ЖХ-Масс-спектр m/z 604,2 (MH^+), $t_R=5,81$ мин.

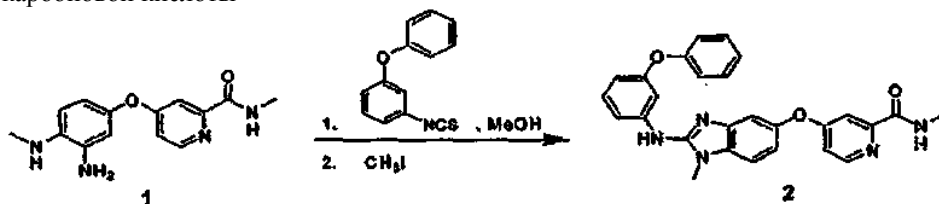
Пример 1014. Метиламид 4-[1-метил-2-(3-феноксифениламино)-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пирин-2-карбоновой кислоты.

Стадия 1. Синтез 3-феноксифенилизотиоцианата.



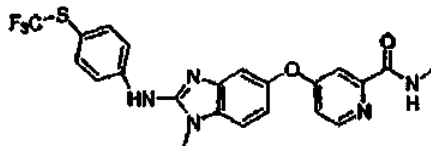
К перемешиваемому раствору 3-феноксианилина (185 мг, 1,0 ммоль) в ацетоне (4,0 мл) при 0°C добавляли тиофосген (0,23 мл, 3,0 ммоль) и полученную реакционную смесь выдерживали при данной температуре в течение 30 мин. Методом ТСХ было определено, что реакция завершилась. (4:1 гексан/ЕтОАс). Реакционную смесь концентрировали, подвергали азеотропной отгонке с толуолом и использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2. Синтез метиламида 4-[1-метил-2-(3-феноксифениламино)-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пирин-2-карбоновой кислоты



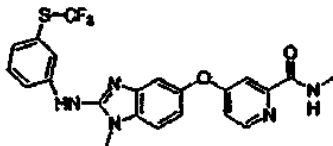
В ампулу, объемом в 1 драхму, загружали раствор 3-феноксифенилизотиоцианата (23 мг, 0,1 ммоль), диамина 1 (27 мг, 0,1 ммоль) и MeOH (0,5 мл), и реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли иодистый метил (8 мкл, 0,13 ммоль), и смесь встряхивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и полученный остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой. ЖХ-Масс-спектр m/z 466,3 (MH^+), $t_R=2,40$ мин.

Пример 1015.



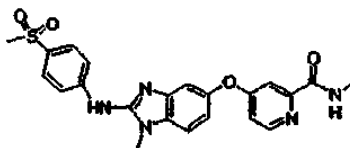
Синтезирован, как описано в примере 1014, стадия 2, с использованием 4-трифторметилтиофенилзотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 474,5 (MH^+), $t_R=3,76$ мин.

Пример 1016.



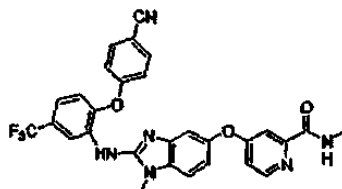
Синтезирован, как описано в примере 1014, стадия 2, с использованием 3-трифторметилтиофенилзотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 474,5 (MH^+), $t_R=3,65$ мин.

Пример 1017.



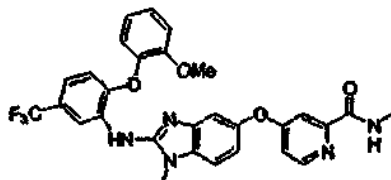
Синтезирован, как описано в примере 1014, стадия 2, с использованием 4-1-изотиоцианато-4-метансульфонилбензола, полученного как на стадии 1. ЖХ-Масс-спектр m/z 452,5 (MH^+), $t_R=2,86$ мин.

Пример 1018.



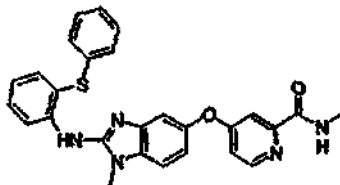
Синтезирован, как описано в примере 1014, стадия 2, с использованием 4-(2-изотиоцианато-4-трифторметилфенокси)бензонитрила, полученного как на стадии 1. ЖХ-Масс-спектр m/z 559,6 (MH^+), $t_R=4,22$ мин.

Пример 1019.



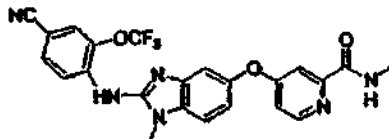
Синтезирован, как описано в примере 1014, стадия 2, с использованием 2-(2-метоксифенокси)-5-трифторметилфенилзотиоцианата, полученного как на стадии 1. ЖХ-Масс-спектр m/z 564,6 (MH^+), $t_R=4,42$ мин.

Пример 1020.



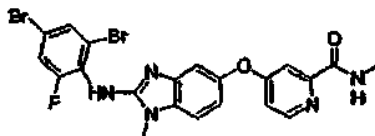
Синтезирован, как описано в примере 1014, стадия 2, с использованием 2-фенилсульфанилфенилзотиоцианата, полученного как на стадии 1. ЖХ-Масс-спектр m/z 482,5 (MH^+), $t_R=3,85$ мин.

Пример 1021.



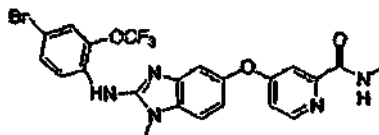
Синтезирован, как описано в примере 1014, стадия 2, с использованием 4-изотиоцианато-3-трифторметоксибензонитрила, полученного как на стадии 1. ЖХ-Масс-спектр m/z 483,4 (MH^+), $t_R=2,35$ мин.

Пример 1022.



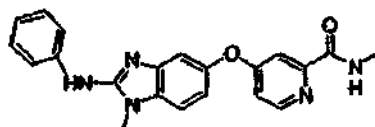
Синтезирован, как описано в примере 1014, стадия 2, с использованием 2,4-дибром-6-фторфенил-изотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 550,3 (MH^+), $t_R=3,50$ мин.

Пример 1023.



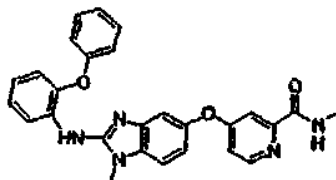
Синтезирован, как описано в примере 1014, стадия 2, с использованием 4-бром-2-трифторметокси-фенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 537,3 (MH^+), $t_R=3,89$ мин.

Пример 1024.



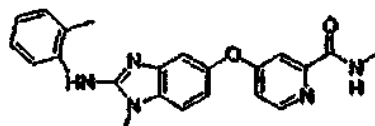
Синтезирован, как описано в примере 1014, стадия 2, с использованием фенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 374,5 (MH^+), $t_R=2,84$ мин.

Пример 1025.



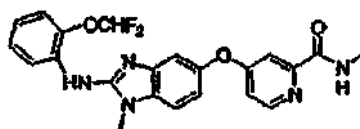
Синтезирован, как описано в примере 1014, стадия 2, с использованием 2-феноксифенил-изотиоцианата, полученного как на стадии 1. ЖХ-Масс-спектр m/z 466,5 (MH^+), $t_R=2,37$ мин.

Пример 1026.



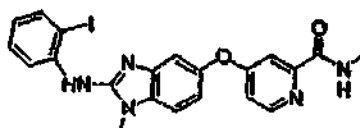
Синтезирован, как описано в примере 1014, стадия 2, с использованием 2-метилфенил-изотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 388,5 (MH^+), $t_R=2,99$ мин.

Пример 1027.



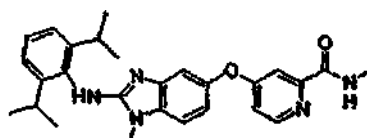
Синтезирован, как описано в примере 1014, стадия 2, с использованием 2-дифторметокси-фенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 440,5 (MH^+), $t_R=3,13$ мин.

Пример 1028.



Синтезирован, как описано в примере 1014, стадия 2, с использованием 2-йодфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 500,4 (MH^+), $t_R=2,07$ мин.

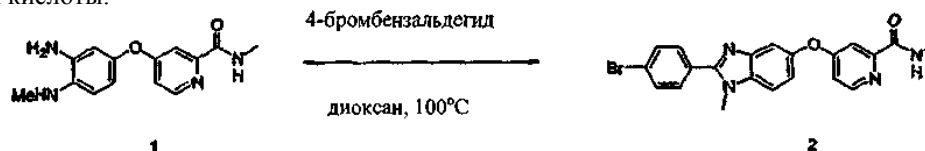
Пример 1029.



Синтезирован, как описано в примере 1014, стадия 2, с использованием 2,6-диизопропил-фенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 430,5 (MH^+), $t_R=2,27$ мин.

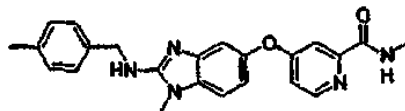
Пример 1030. Метиламид 4-[2-(4-бромфенил)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-илокси]пиридин-2-

карбоновой кислоты.



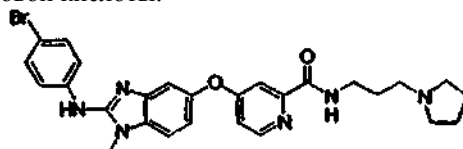
Смесь диамина 1 (137 мг, 0,36 ммоль) и 4-бромбензальдегида (66 мг, 0,50 ммоль) в сухом диоксане (2 мл) нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и затем концентрировали. Полученный остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой, получая 2 в виде соли ТФУК: ЖХ-Масс-спектр m/z 437,1, $t_R=2,16$ мин.

Пример 1031. Метиламид 4-[1-метил-2-(4-метилбензиламино)-1H-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты.



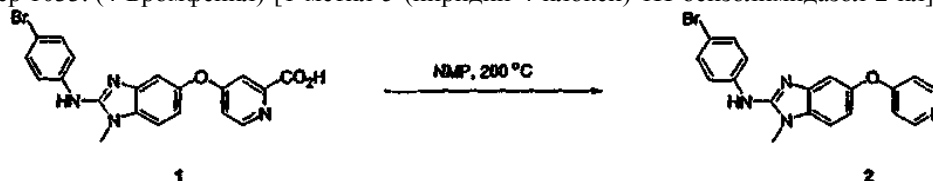
Получен, как описано в примере 120b, с использованием 4-метилбензилтиоизоцианата: ЖХ-Масс-спектр m/z 402,2 (MH^+), $t_R=1,91$ мин.

Пример 1032. (3-Пирролидин-1-илпропил)амид 4-[2-(4-бромфениламино)-1-метил-1H-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты.



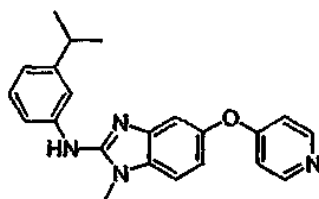
Получен, как описано в примере 371, с использованием амидо-1-(3-аминопропил)пирролидина: ЖХ-Масс-спектр m/z 549,5 (MH^+), $t_R=2,97$ мин.

Пример 1033. (4-Бромфенил)-[1-метил-5-(пиридин-4-илокси)-1H-бензолимидазол-2-ил]амин.



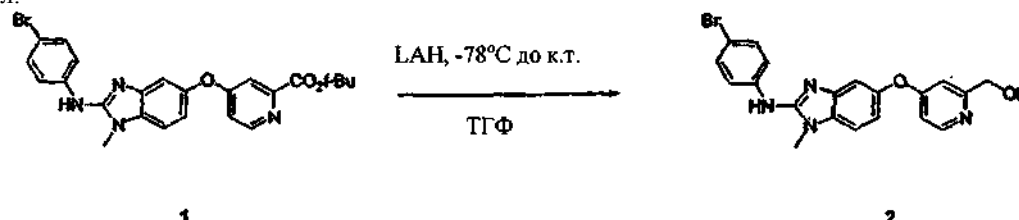
Раствор кислоты 1 (44 мг, 0,1 ммоль) в сухом NMP (1 мл) нагревали при 200°C в течение 20 мин. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и неочищенную реакционную смесь непосредственно очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, получая 2 в виде соли ТФУК: 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,67 (д, $J=7,4$ Гц, 2 ч), 7,70 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,8$ Гц, 2 ч), 7,45 (д, $J=8,8$ Гц, 2 ч), 7,42 (д, $J=7,4$ Гц, 2 ч), 7,32 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=2,2, 8,5$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3 H); ЖХ-Масс-спектр m/z 395,0 (MH^+), $t_R = 1,48$ мин.

Пример 1034.



ЖХ-Масс-спектр m/z 359,3 (MH^+), $t_R=1,91$ мин.

Пример 1035. {4-[2-(4-Бромфениламино)-1-метил-1H-бензолимидазол-5-илокси]пиридин-2-ил}метанол.



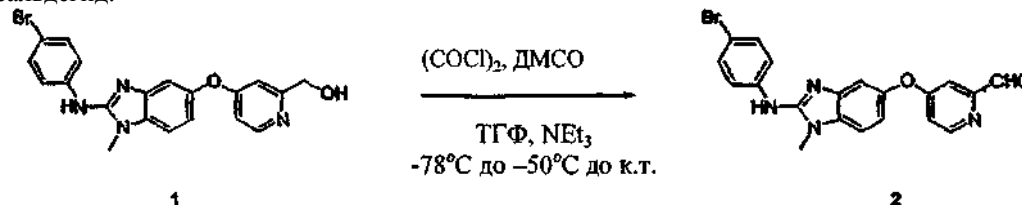
Суспензию трет-бутилового эфира 1 (496 мг, 1,0 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) добавляли к перемешиваемой суспензии LAH (61 мг, 1,6 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл) при -78°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 3 ч. После того как по данным ЖХ-масс-спектрологии было установлено, что реакция завершилась, добавляли воду (30 мкл, 1,7 ммоль) и NaF (270 мг, 6,4 ммоль), и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение ночи при комнатной тем-

пературе. Неочищенную смесь фильтровали через целит, и оставшееся твердое вещество промывали EtOAc. Объединенные органические фракции концентрировали, и часть полученного остатка очищали ВЭЖХ с обращенной фазой, получая спирт 2 в виде соли ТФУК: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,56 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,33 (м, 3H), 7,28 (дд, $J=2,2$, 8,5 Гц, 1H), 4,86 (видимый с, 2H), 3,87 (с, 3H); ЖХ-Масс-спектр m/z 425,1, $t_R = 1,49$ мин.

Пример 1036. (4-Бромфенил)-1-метил-5-(2-метиламинопиридин-4-илокси)-1H-бензоимидазол-2-ил]амин.

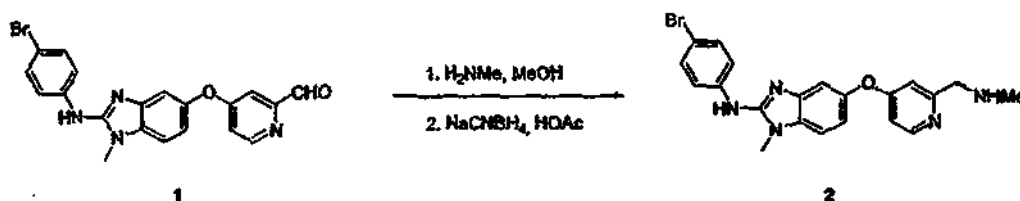
Общий способ получения бензиламинов

Стадия 1. 4-[2-(4-Бромфениламино)-1-метил-1H-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоксальдегид.



Сухой ДМСО (0,1 мл, 1,4 ммоль) добавляли к раствору оксалилхлорида (0,11 мл, 1,3 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл) при -78°C и полученный раствор выдерживали при -78°C в течение 30 мин. Затем вводили раствор спирта 1 в сухом ТГФ (2 мл) и полученную реакционную смесь выдерживали при -78°C в течение 30 мин, затем при -50°C в течение 45 мин. Добавляли триэтиламин (0,5 мл, 3,6 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и распределяли между EtOAc. Слои разделяли и водную часть экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором соли, сушили (MgSO_4) и концентрировали. Полученный остаток использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2. (4-Бромфенил)-[1-метил-5-(2-метиламинометилпиридин-4-илокси)-1H-бензоимидазол-2-ил]амин.



Метиламин (0,3 мл, 0,6 ммоль, 2,0 М в MeOH) добавляли к раствору альдегида 1 в MeOH (1 мл) и реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь подкисляли, добавляя уксусную кислоту ($\text{pH}=3-4$), и добавляли избыток NaBH_3CN . Реакционную смесь выдерживали в течение 2 дней, а затем концентрировали. Неочищенную реакционную смесь растворяли в EtOAc и распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором соли, сушили (MgSO_4) и концентрировали. Полученный остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой, получая N-метиламин 2 в виде соли ТФУК: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,67 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,20 (дд, $J=2,2$, 9,4 Гц, 1H), 7,19 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=2,2$, 1H), 6,90 (дд, $J=2,2$, 5,8 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,76 (с, 3H); ЖХ-Масс-спектр m/z 438,5 (MH^+), $t_R = 1,85$ мин.

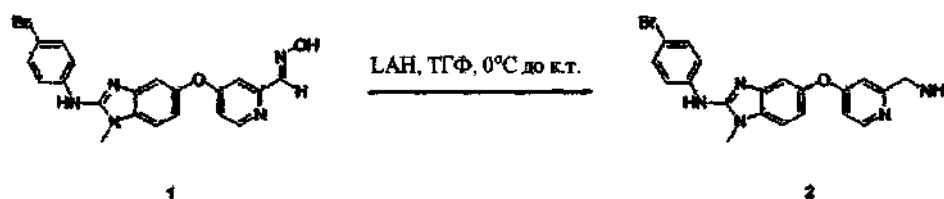
Следующие внесенные в таблицу бензиламины были получены вышеуказанным способом, как описано в примере 1036, с использованием подходящего амина.

Таблица 14

Пример	Структура	ЖХМС (МН ⁺) m/z	Время t _R (мин.)
1037		549,1	1,62
1038		482,2	1,94
1039		494,1	1,59
1040		458,2	1,87
1041		483,3	1,83
1042		536,2	1,87
1043		552,2	1,84
1044		536,4	1,80
1045		522,3	1,76

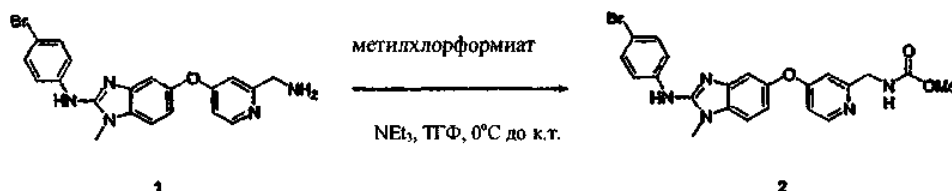
1046		550,4	1,80
1047		452,3	2,70*
1048		521,4	3,63
1049		465,3	2,75*
1050		467,3	2,86*
1051		494,2	1,82
1052		497,2	2,04

Пример 1053. [5-(2-Аминоэтилпиридин-4-илокси)-1-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил]-(4-бромфенил)амин.



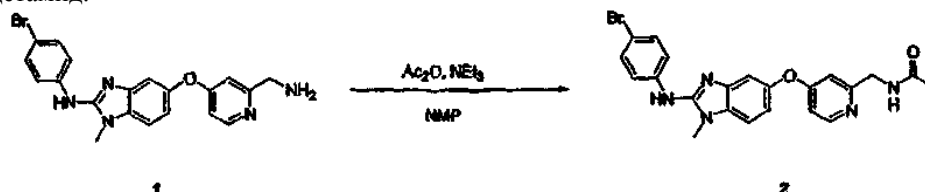
ЛАН (98 мг, 2,5 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору оксима 1 (225 мг, 0,5 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) при 0°C. После добавления охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды (0,1 мл), 10% об./об. водного раствора NaOH (0,1 мл) и воды (0,3 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и фильтровали через целит. Оставшееся твердое вещество промывали EtOAc и органические порции объединяли и концентрировали. Неочищенный остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой, получая бензиламин 2 в виде соли ТФУК: ЖХ-Масс-спектр m/z 424,1 (MH^+), t_R =1,87 мин.

Пример 1054. Метилловый эфир {4-[2-(4-бромфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-илметил} карбаминовой кислоты.



Метил хлороформиат (6 мкл, 0,08 ммоль) добавляли к раствору бензиламина 1 (21 мг, 0,05 ммоль) и триэтиламина (69 мкл, 0,5 ммоль) в сухом ТГФ (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь выдерживали при 0°C в течение 20 мин, затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали ВЭЖХ с обращенной фазой, получая метилкарбамат 2 в виде соли ТФУК: ЖХ-Масс-спектр m/z 482,2 (MH^+), $t_R=1,96$ мин.

Пример 1055. N-{4-[2-(4-Бромфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-илметил}ацетамид.

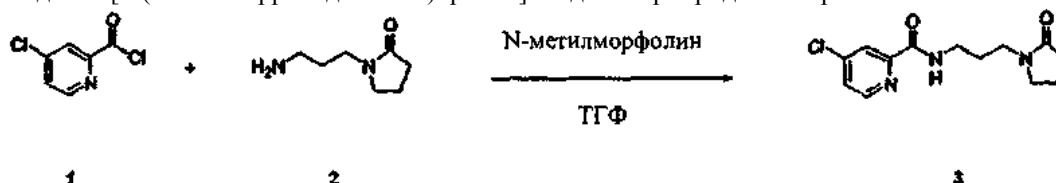


К раствору бензиламина 1 (17 мг, 0,04 ммоль) в сухом NMP (2 мл) добавляли триэтиламин (0,06 мл, 0,4 ммоль) и уксусный ангидрид (0,04 мл, 0,4 ммоль). Полученную реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи и очищали непосредственно ВЭЖХ с обращенной фазой, получая ацетамид 2 в виде соли ТФУК: ЖХ-Масс-спектр m/z 466,3 (MH^+), $t_R=1,78$ мин.

Пример 1056. [3-(2-Оксопирролидинил)пропил]амид 4-[2-(3-этилфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты.

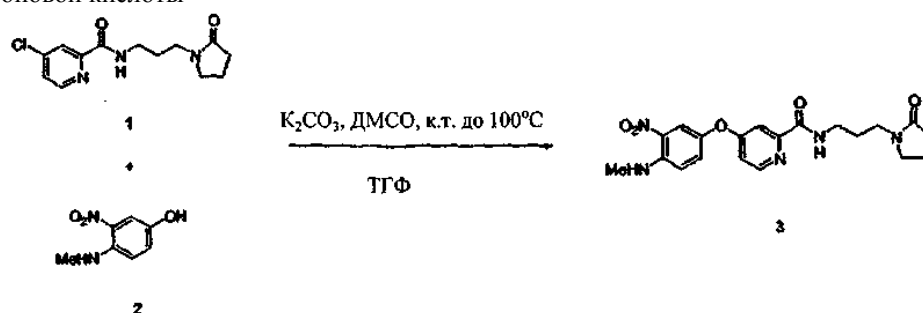
Общий способ получения амидов N-(3-аминопропил)пирролидинона.

Стадия 1. [3-(2-Оксопирролидин-1-ил)пропил]амид 4-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты.



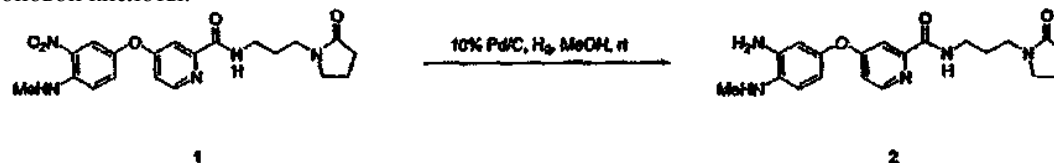
Хлорангидрид кислоты 1 (2,12 г, 10 ммоль) обрабатывали N-метилморфолином (4,5 мл, 41 ммоль) и N-(3-аминопропил)пирролидиноном 2 (1,6 мл, 11 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл). Реакционную смесь выдерживали в течение ночи и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и распределяли между водой. Водную часть экстрагировали EtOAc (3×) и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором соли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали перегонкой из верхнего слоя (Kugelrohr) (0,5 мм рт.ст., 170-200°C), получая 3.

Стадия 2. [3-(2-Оксопирролидинил)пропил]амид 4-(4-метиламино-3-нитрофенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты



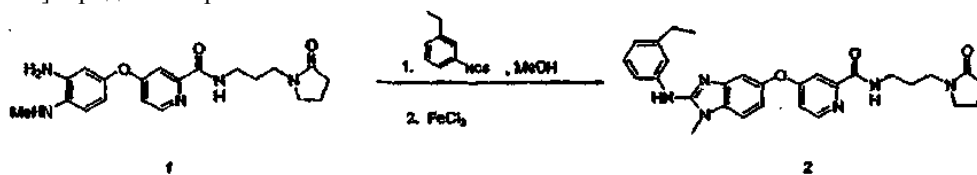
Получен, как описано в примере 120b, с использованием подходящих замещений. Амид 3 может быть очищен флэш-хроматографией (95:5 CH_2Cl_2 -MeOH). Он также может быть дополнительно очищен перекристаллизацией из MeCN.

Стадия 3. [3-(2-Оксопирролидинил)пропил]амид 4-(3-амино-4-метиламинофенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты.



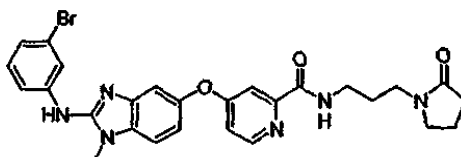
Получен, как описано в примере 120b.

Стадия 4. [3-(2-Оксопирролидинил)пропил]амид 4-[2-(3-этилфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты.



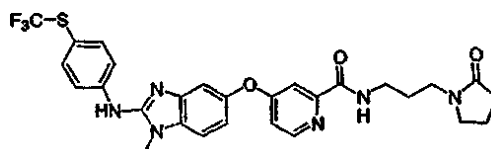
Получен, как описано в примере 120b для получения бензимидазола 2 в виде соли ТФУК: ЖХ-Масс-спектр m/z 513,3 (MH^+), $t_R=2,22$ мин.

Пример 1057.



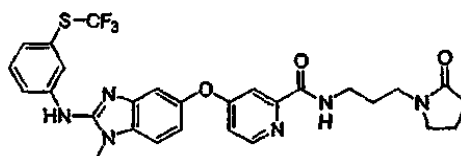
Получен, как описано в примере 1056: ЖХ-Масс-спектр m/z 563,2 (MH^+), $t_R=2,15$ мин.

Пример 1058.



Получен, как описано в примере 1056: ЖХ-Масс-спектр $t_R=585,3$ (MH^+), $t_R=2,55$ мин.

Пример 1059.

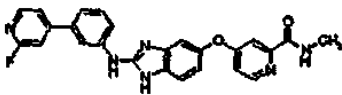
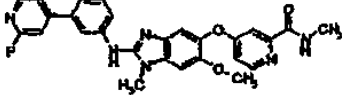
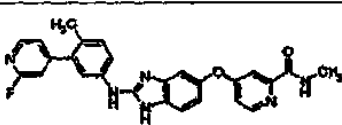
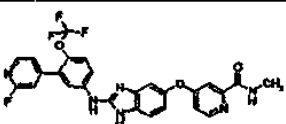
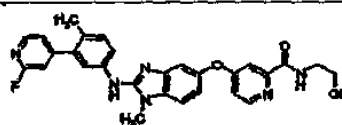
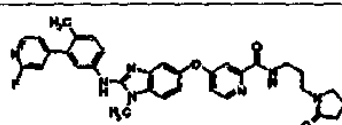


Получен, как описано в примере 1056: ЖХ-Масс-спектр m/z 563,2 (MH^+), $t_R=2,50$ мин.

Следующие дополнительные соединения получали в соответствии со способами в указанных примерах.

Таблица 15

Пример	Структура	Название	MH^+	Синтезировано как в прим.
1060		N-метил-4-{{2-{{3-(2-метил-пиридин-4-ил) фенил} амино} -1Н-бензимидазол-5-ил} окси} пиридин-2-карбоксамид	451,5	702
1061		N-метил-4-{{1-метил-6-(метилокси)-2-{{3-2-метилпиридин-4-ил} фенил} амино} -1Н-бензимидазол-5-ил} окси} пиридин-2-карбоксамид	495,6	702
1062		N-метил-4-{{2-{{3-{{3-(трифторметил) пиридин-4-ил} фенил} амино} -1Н-бензимидазол-5-ил} окси} пиридин-2-карбоксамид	505,5	702
1063		N-метил-4-{{1-метил-6-(метилокси)-2-{{3-{{3-(трифторметил) пиридин-4-ил} фенил} амино} -1Н-бензимидазол-5-ил} окси} пиридин-2-карбоксамид	549,5	702

1064		4-[(2-({3-(2-фторпиридин-4-ил)фенил}амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	455,5	702
1065		4-[(2-({3-(2-фторпиридин-4-ил)фенил}амино)-1-метил-6-(метилокси)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	499,5	702
1066		4-[(2-({3-(2-фторпиридин-4-ил)-4-метилфенил}амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	469,5	702
1067		4-[(2-({3-(2-фторпиридин-4-ил)-4-[(трифторметил)окси]фенил}амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	539,5	702
1068		4-[(2-({3-(2-фторпиридин-4-ил)-4-метилфенил}амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	513,5	483
1069		4-[(2-({3-(2-фторпиридин-4-ил)-4-метилфенил}амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	594,7	483

1070		N-[2-(диметиламино)этил]-4-[(2-{[3-(2-фторпиридин-4-ил)-4-метилфенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	540,6	483
1071		4-[(2-{[3-(2-фторпиридин-4-ил)-4-метилфенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	582,6	483
1072		4-[(2-{[3-(2-фторпиридин-4-ил)-4-метилфенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2-карбоксамид	551,5	483
1073		4-[(2-{[3-(2-фторпиридин-4-ил)-4-метилфенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пиперазин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	581,7	483
1074		N-[2-(ацетиламино)этил]-4-[(2-{[3-(2-фторпиридин-4-ил)-4-метилфенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	554,6	483

1075		4-[(2-([3-(2-фторпиридин-4-ил)-4-метилфенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пиперидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	580,7	483
1076		4-[(2-([3-(2-фторпиридин-4-ил)-4-метилфенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[1-(1-метилэтил)азетидин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид	566,7	636
1077		4-[(2-([3-(2-фторпиридин-4-ил)-4-(метилокси)фенил]метил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	498,5	636
1078		N-метил-4-[(1-метил-2-[(4-метилфенил)метил]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	387,5	636
1079		N-метил-4-[(1-метил-2-[[4-(метилокси)фенил]метил]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	403,5	636
1080		N-метил-4-[(1-метил-2-[[4-(1-метилэтил)фенил]метил]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	415,5	636

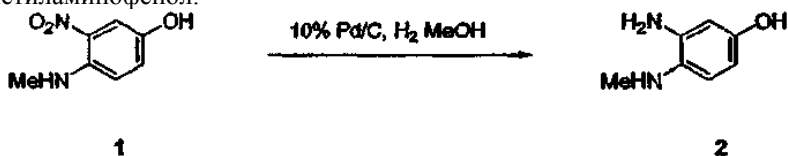
1081		N-метил-4-{{[1-метил-2-{{4-[(трифторметил)окси]фенил}метил}-1H-бензимидазол-5-ил]окси}пиридин-2-карбоксамид	457,4	636
1082		4-{{2-{{4-хлорфенил}метил}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	407,9	636
1083		N-метил-4-{{[1-метил-2-{{4-[(трифторметил)фенил]метил}-1H-бензимидазол-5-ил}окси}пиридин-2-карбоксамид	441,4	636
1084		4-{{2-{{3-(1,1-диметилэтил)фенил]амино}-1-метил-6-(метилокси)-1H-бензимидазол-5-ил]окси}-N-метилпиридин-2-карбоксамид	460,5	703
1085		N-метил-4-{{[1-метил-2-{{3-(1-метилэтил)фенил]амино}-6-(метилокси)-1H-бензимидазол-5-ил]окси}пиридин-2-карбоксамид	446,5	703
1086		N-метил-4-{{2-{{3-(1-метилэтил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил}окси}пиридин-2-карбоксамид	402,5	1

1087		4-[(2-[(4-(1,1- диметилэтил)-3-(2- фторпиридин-4- ил)фенил]амино)-1- метил-1H- бензимидазол-5- ил)окси]-N- метилпиридин-2- карбоксамид	525,6	702
1088		4-[(2-[(4-(1,1- диметилэтил)-3-(2- фторпиридин-4- ил)фенил]амино)-1- метил-6-(метилокси)- 1H-бензимидазол-5- ил)окси]-N- метилпиридин-2- карбоксамид	555,6	702
1089		4-[(2-[(4-(1,1- диметилэтил)-3-(2- фторпиридин-4- ил)фенил]амино)-1H- бензимидазол-5- ил)окси]-N- метилпиридин-2- карбоксамид	511,6	702
1090		4-[(2-[(3-(2- фторпиридин-4-ил)-4- метилфенил]амино)-1- метил-6-(метилокси)- 1H-бензимидазол-5- ил)окси]-N- метилпиридин-2- карбоксамид	513,5	702
1091		4-[(2-[(3-(2,6- диметилпиридин-4- ил)фенил]амино)-1- метил-1H- бензимидазол-5- ил)окси]-N- метилпиридин-2- карбоксамид	479,6	702

1092		4-[(2-([3-(2,6- диметилпиридин-4- ил)фенил]амино)-1Н- бензимидазол-5- ил)окси]-N- метилпиридин-2- карбоксамид	465,5	702
1093		4-([2-([3-(2,6- диметилпиридин-4- ил)фенил]амино)-1- метил-6-(метилокси)- 1Н-бензимидазол-5- ил)окси]-N- метилпиридин-2- карбоксамид	509,6	702
1094a		N-метил-4-((1-метил- 2-[(4-метил-3-тиен-2- илфенил)амино]-1Н- бензимидазол-5- ил)окси)пиридин-2- карбоксамид	470,6	702
1095		N-метил-4-((1-метил- 2-[(3-тиен-3- илфенил)амино]-1Н- бензимидазол-5- ил)окси)пиридин-2- карбоксамид	456,5	702

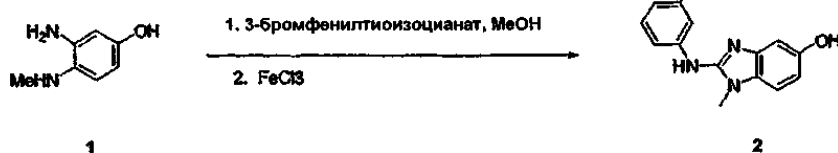
Общее получение фенолосодержащих бензимидазолов

3-Амино-4-метиламинофенол.

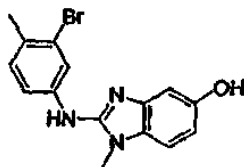


Диамин 2 получен, как описано в примере 120b, из нитроанилина 1.

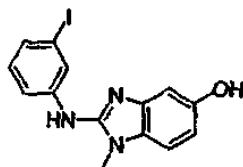
Пример 1095. 2-(3-Бромфениламино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-ол.

Бензимидазол 2 был получен, как описано в примере 120b; ЖХ-Масс-спектр m/z 318,1 (MH^+), $t_R=2,07$ мин.

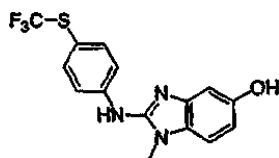
Пример 1096.

ЖХ-Масс-спектр m/z 332,1 (MH^+), $t_R=2,22$ мин

Пример 1097.

ЖХ-Масс-спектр m/z 366,1 (MH^+), $t_R=2,13$ мин

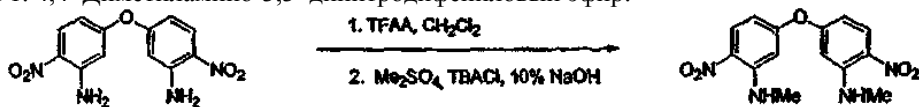
Пример 1098.



ЖХ-Масс-спектр m/z 340,2 (MH^+), $t_R=2,39$ мин.

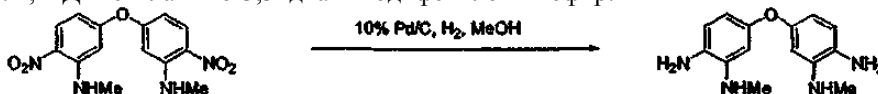
Пример 1099. Получение симметричных бис-бензимидазолов.

Стадия 1. 4,4'-Диметиламино-3,3'-динитрофениловый эфир.



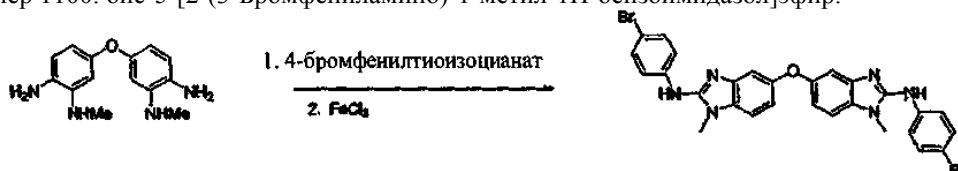
Дифениловый эфир 2 получали с использованием способа, описанного в примере 120b: 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,98 (ушир. с, 2H), 7,75 (д, $J=3,0$ Гц, 2H), 7,29 (видимый д, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=9,5$ Гц, 2H), 3,05 (д, $J=5,2$ Гц, 6H).

Стадия 2. 4,4'-Диметиламино-3,3'-диаминодифениловый эфир.



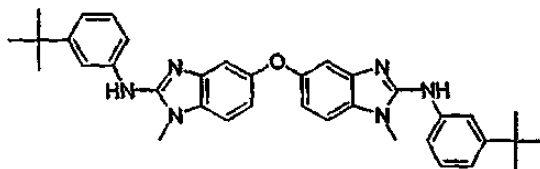
Тетрамин 2 получали как в примере 120b: 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,59 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,47 (дд, $J=2,8, 8,5$ Гц, 2H), 6,41 (д, $J=2,8$ Гц, 2H), 3,40 (ушир. с, 4H), 3,06 (ушир. с, 2H), 2,84 (д, $J=5,5$ Гц, 6H).

Пример 1100. бис-5-[2-(3-Бромфениламино)-1-метил-1H-бензоимидазол]эфир.



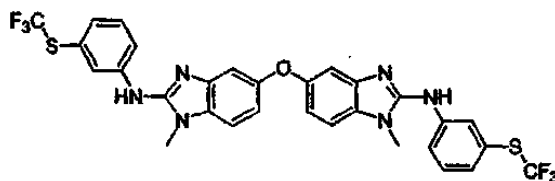
Получен, как описано в примере 120b: ЖХ-Масс-спектр m/z 617,1 (MH^+), $t_R=2,27$ мин.

Пример 1101.



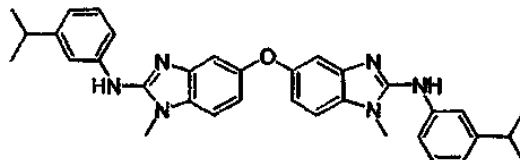
Получен, как описано в примере 120b: ЖХ-Масс-спектр m/z 573,4 (MH^+), $t_R=2,78$ мин.

Пример 1102.



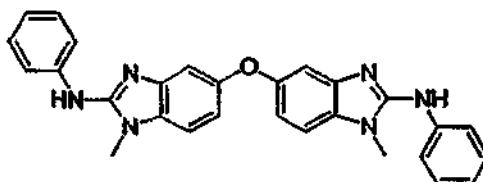
Получен, как описано в примере 120b: ЖХ-Масс-спектр m/z 661,2 (MH^+), $t_R=2,83$ мин.

Пример 1103.



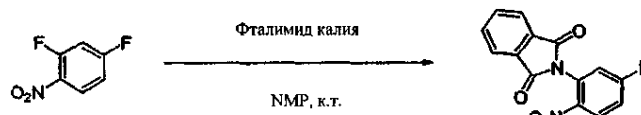
Получен, как описано в примере 120b: ЖХ-Масс-спектр m/z 545,4 (MH^+), $t_R=2,73$ мин.

Пример 1104.



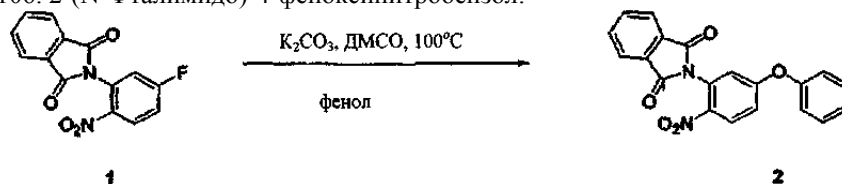
Получен, как описано в примере 120b. ЖХ-Масс-спектр m/z 461,3 (MH^+), $t_R=1,98$ мин.

Пример 1105. Получение бензопроизводных 2-(N-Фталимида)-4-фторнитробензол



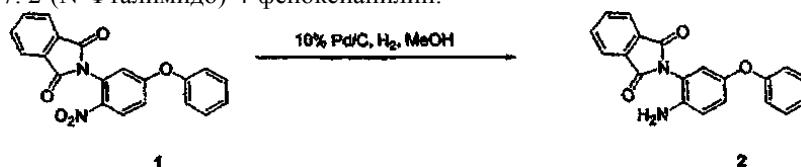
Суспензию 2,4-дифторнитробензола (15,9 г, 100 ммоль) и фталимида калия (16,5 г, 100 ммоль) перемешивали в сухом NMP (50 мл) в течение 3 дней. Реакционный раствор выливали в МТБЕ и полученный осадок собирали фильтрованием. Твердые вещества промывали МТБЕ (3×) и маточный раствор экстрагировали МТБЕ (3×). Объединенные органические порции промывали водой (3×) и концентрировали, получая желтое твердое вещество, которое объединяли с первоначальной порцией осадка. Объединенное неочищенное твердое вещество очищали перекристаллизацией из горячего толуола, и кристаллы промывали холодным МТБЕ: ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО) δ 8,31 (дд, $J=5,2, 9,1$ Гц, 1H), 7,98 (м, 4H), 7,69 (дд, $J=2,8, 9,1$ Гц, 1H), 7,62 (ддд, $J=1,7, 2,8, 7,7$ Гц, 1H).

Пример 1106. 2-(N-Фталимида)-4-феноксинитробензол.



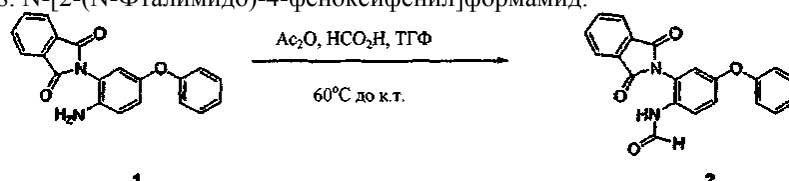
2-(N-Фталимида)-4-феноксиданилин 2 получали с использованием такого же способа, как в примере 120b.

Пример 1107. 2-(N-Фталимида)-4-феноксиданилин.



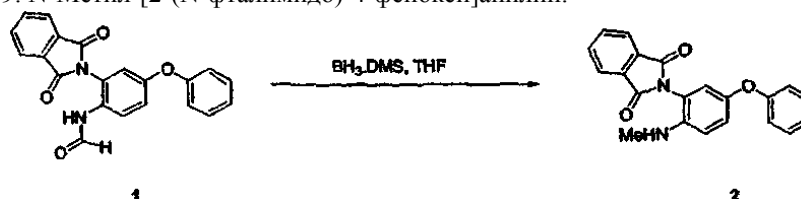
2-(N-Фталимида)-4-феноксиданилин 2 получали восстановлением 2-(N-фталимида)-4-феноксинитробензола 1, как описано в примере 120b.

Пример 1108. N-[2-(N-Фталимида)-4-феноксифенил]формамид.



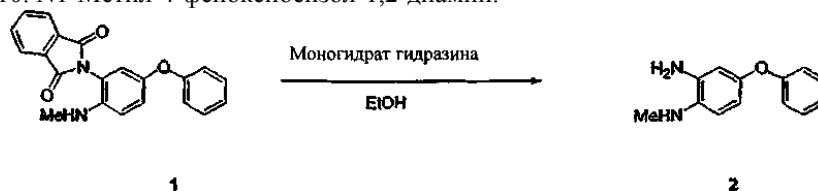
Смесь муравьиной кислоты (0,12 мл, 5,3 ммоль) и уксусного ангидрида (0,24 мл, 2,5 ммоль) нагревали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли раствор анилина 1 (387 мг, 1,0 ммоль) в сухом ТГФ (1 мл) и реакционную смесь выдерживали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и полученный неочищенный остаток непосредственно использовали в следующей стадии.

Пример 1109. N-Метил-[2-(N-фталимида)-4-феноксиданилин].



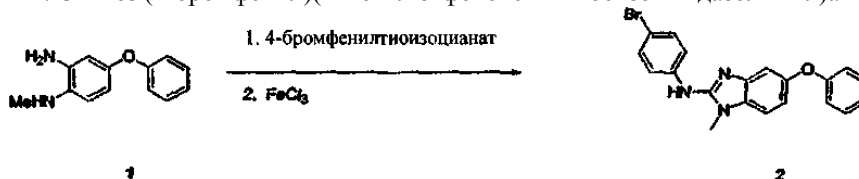
Раствор формамида 1 обрабатывали раствором $\text{BH}_3\text{-DMS}$ (2,0 М в CH_2Cl_2 , 0,5 мл, 1,0 мл) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и полученный остаток растворяли в EtOAc. Раствор распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO_3 и слою разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×) и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором соли, сушили (MgSO_4), поглощали SiO_2 и очищали флэш-хроматографией (4:1, гексаны-EtOAc), получая 2 в виде бесцветного остатка.

Пример 1110. N1-Метил-4-феноксиданилин-1,2-диамин.



Моногидрат гидразина (0,13 мл, 2,7 ммоль) добавляли к раствору фталимида 1 (134 мг, 0,39 ммоль) в этаноле (4 мл). Реакционную смесь выдерживали в течение ночи при комнатной температуре и затем фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали EtOAc (3×) и органические части объединяли и концентрировали, получая диамин 2, который использовали без дополнительной очистки: ЖХ-Масс-спектр m/z 215,1 (MH^+), $t_R=1,77$ мин.

Пример 1111. Синтез (4-бромфенил)(1-метил-5-фенокси-1H-бензоимидазол-2-ил)амина.



Бензимидазол 2 получали как в примере 120b: 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,68 (видимый ддд, $J=2,9, 4,9, 8,8$ Гц, 2H), 7,53 (видимый д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,41 (видимый ддд, $J=2,9, 4,9, 8,8$ Гц, 2H), 7,40 (видимый ддд, $J=1,0, 2,0, 8,5$ Гц, 2H), 7,24 (видимый ддд, $J=1,0, 2,0, 8,5$ Гц, 1H), 7,07 (видимый дд, $J=2,2, 8,8$ Гц, 1H), 7,00 (видимый д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,00 (видимый ддд, $J=1,0, 2,0, 8,5$ Гц, 2H), 3,82 (с, 3H); ЖХ-Масс-спектр m/z 394,0 (MH^+), $t_R=2,36$ мин.

Пример 1112.

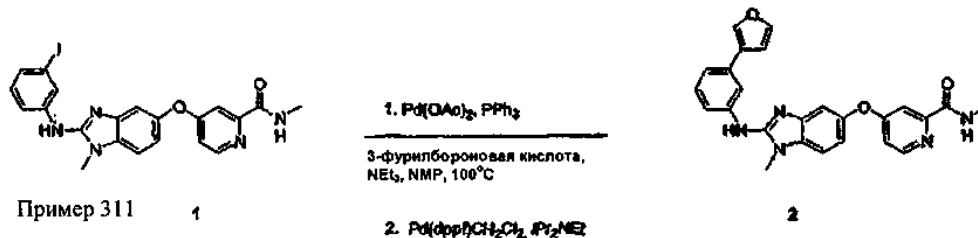


Пример 371.

Раствор 1 в MeCN обрабатывали 1н. водным раствором HCl и подвергали лиофильной сушке. Полученный остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой, получая винилхлорид 2 в виде соли ТФУК: ЖХ-масс-спектр m/z 434,2 (MH^+), $t_R=2,48$ мин.

Пример 1113.

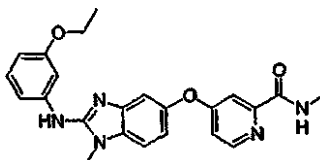
Метиламид 4-[2-(3-фуран-3-ил-фениламино)-1-метил-1H-бензоимидазол-5-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты.



Пример 311

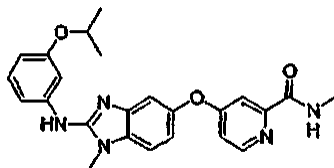
Раствор $Pd(OAc)_2$ (4,5 мг, 0,02 ммоль) и трифенилфосфина (13,1 мг, 0,05 ммоль) в сухом NMP (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли арилиодид 1 (100 мг, 0,2 ммоль), 3-фурилбороновую кислоту (45 мг, 0,4 ммоль) и триэтиламин (0,11 мл, 0,8 ммоль) и полученный раствор дегазировали и продували Ar. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч; ЖХ-масс-спектр указывал на отсутствие конверсии. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры в атмосфере Ar и добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ и диизопропилэтиламин (0,14 мл). Реакционную смесь нагревали до 100°C и выдерживали при данной температуре в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, данные ЖХ-масс-спектроскопии показывали полную конверсию. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и EtOAc, и полученную смесь фильтровали через целит. Оставшееся твердое вещество промывали водой и EtOAc. Объединенные жидкости, полученные при промывке, распределяли между собой и отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×) и объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 , насыщенным раствором соли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой, получая 2 в виде соли ТФУК: ЖХ-масс-спектр m/z 440,3 (MH^+), $t_R=2,35$ мин.

Пример 1114.



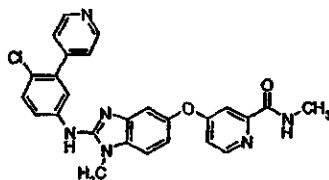
Получено, как описано в примере 120b.

Пример 1115.



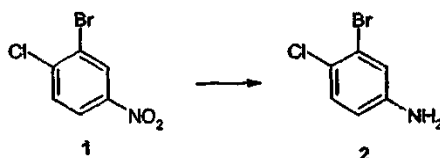
Получено, как описано в примере 120b.

Пример 1116.



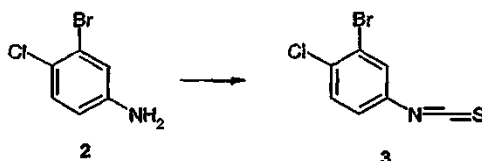
Получение 4-(2-[(4-хлор-3-пиридин-4-илфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид.

Стадия 1.



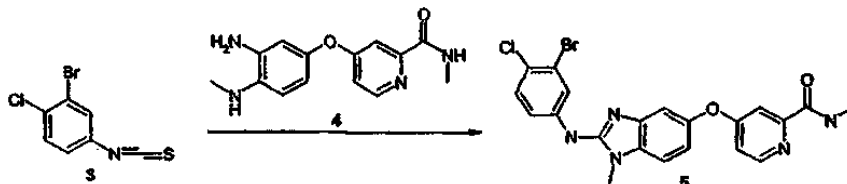
Раствор 1 (1 экв.) и 10% палладия-на-угле (0,1 экв.) в этилацетате перемешивали при комнатной температуре и продували азотом. Через реакционную смесь продували водород в течение 2-3 ч или до тех пор, пока с помощью ВЭЖХ не определяли, что реакция завершилась. Через реакционную смесь в течение 15 мин продували азот, после чего реакционную смесь фильтровали через слой целита. Слой целита промывали избытком этилацетата и хлористого метилена, затем растворитель из объединенного органического раствора удаляли путем упаривания при пониженном давлении, получая продукт в виде твердого вещества 2. Масс-спектр: $MH^+ = 207$.

Стадия 2.



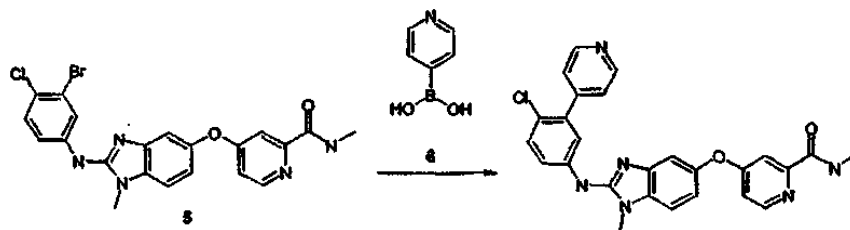
Раствор 2 (1 экв.) и карбоната натрия (1,5 экв.) в ацетоне перемешивали в атмосфере азота на ледяной бане. Добавляли по каплям в течение 30 мин тиофосген (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 30 мин при охлаждении на ледяной бане, затем ее удаляли, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, и затем реакционный раствор концентрировали в вакууме. К неочищенному продукту добавляли толуол и удаляли его в вакууме с целью азеотропной отгонки оставшегося тиофосгена, получая продукт 3. Масс-спектр: $MH^+ = 249$.

Стадия 3.



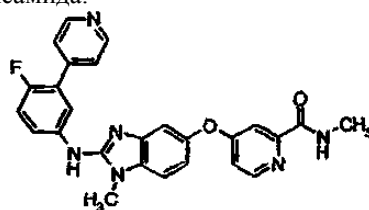
Раствор 3 (1,0 экв.) и 4 (1,0 экв.) в MeOH перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли хлорид железа (1,2 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт распределяли между EtOAc и водой и фильтровали. Слои разделяли и водную фазу нейтрализовали (pH=7) насыщенным раствором Na_2CO_3 . Полученную водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получая целевой продукт 5. Масс-спектр: $MH^+ = 487$.

Стадия 4.

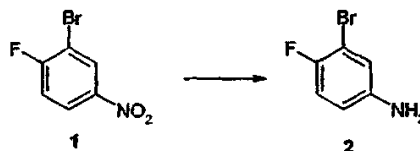


Раствор 5 (1 экв.), 6 (1 экв.) и карбоната натрия (1,2 экв.) в смеси DME/H₂O (3:1) дегазировали, барботируя аргон через раствор в течение 10 мин. К реакционному раствору добавляли Pd(II)(dppf) Cl₂-MeCl₂ (0,1 экв.) и реакционную смесь герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат и воду. Органический слой отделяли от водного слоя. Водный слой промывали еще раз этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме, получая целевой продукт 4-(2-[(4-хлор-3-пиридин-4-илфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпирдин-2-карбоксамид. Масс-спектр: МН⁺=469.

Пример 1117. Получение 4-(2-[(4-фтор-3-пиридин-4-илфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпирдин-2-карбоксамид.

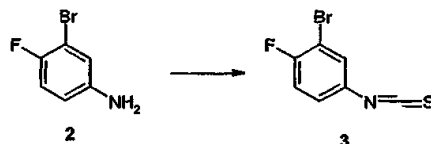


Стадия 1.



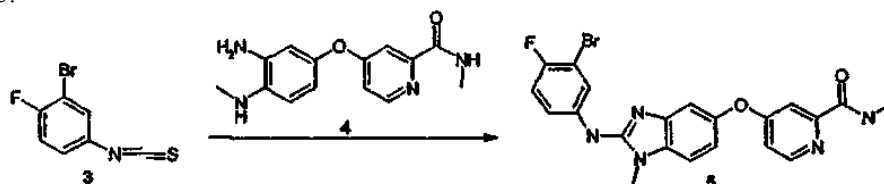
Раствор 1 (1 экв.) и 10% палладия-на-угле (0,1 экв.) в этилацетате перемешивали при комнатной температуре и продували азотом. Через реакционную смесь продували водород в течение 2-3 ч или до тех пор, пока с помощью ВЭЖХ не определяли, что реакция завершилась. Через реакционную смесь в течение 15 мин продували азот, после чего реакционную смесь фильтровали через слой целита. Слой целита промывали избытком этилацетата и хлористого метилена, затем растворитель из объединенного органического раствора удаляли путем упаривания при пониженном давлении, получая продукт в виде твердого вещества 2. Масс-спектр: МН⁺=190.

Стадия 2.



Раствор 2 (1 экв.) и карбоната натрия (1,5 экв.) в ацетоне перемешивали в атмосфере азота на ледяной бане. Добавляли по каплям в течение 30 мин тиофосген (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 30 мин при охлаждении на ледяной бане, затем ее удаляли и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, и затем реакционный раствор концентрировали в вакууме. К неочищенному продукту добавляли толуол и удаляли его в вакууме с целью азеотропной отгонки оставшегося тиофосгена, получая продукт 3. Масс-спектр: МН⁺=232.

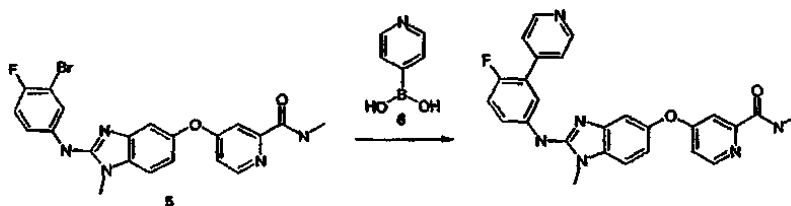
Стадия 3.



Раствор 3 (1,0 экв.) и 4 (1,0 экв.) в MeOH перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли хлорид железа (1,2 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт распределяли между EtOAc и водой и фильтровали. Слои разделяли и водную фазу нейтрализовали (pH=7) насыщенным раствором Na₂CO₃. Полученную водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединен-

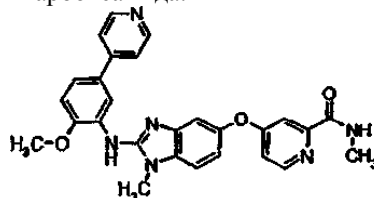
ные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получая целевой продукт 5. Масс-спектр: $\text{MH}^+=470$.

Стадия 4.

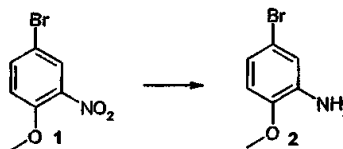


Раствор 5 (1 экв.), 6 (1 экв.) и карбоната натрия (1,2 экв.) в смеси DME/ H_2O (3:1) дегазировали, барботируя аргон через раствор в течение 10 мин. К реакционному раствору добавляли $\text{Pd(II)(dppf)Cl}_2\cdot\text{MeCl}_2$ (0,1 экв.) и реакционную смесь герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат и воду. Органический слой отделяли от водного слоя. Водный слой промывали еще раз этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, получая целевой продукт 4-(2-[(4-фтор-3-пиридин-4-илфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпирдин-2-карбоксамид. Масс-спектр: $\text{MH}^+=453$.

Пример 1118. Получение 4-(2-[(2-метокси-5-пиридин-4-илфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпирдин-2-карбоксамид.

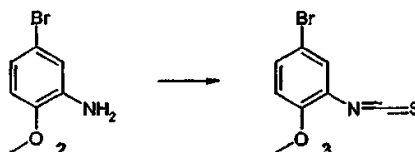


Стадия 1.



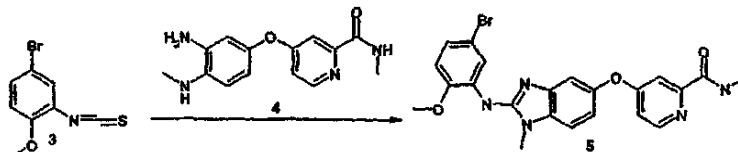
Раствор 1 (1 экв.), ацетонитрила и ледяной уксусной кислоты (15 экв.) перемешивали на ледяной бане. Медленно добавляли порциями порошок железа (7 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали, разбавляли этилацетатом и нейтрализовали 3N. гидроксидом натрия. Органическую фазу отделяли и водную фазу промывали еще раз этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли путем упаривания при пониженном давлении, получая продукт в виде твердого вещества 2. Масс-спектр: $\text{MH}^+=202$.

Стадия 2.



Раствор 2 (1 экв.) и карбоната натрия (1,5 экв.) в ацетоне перемешивали в атмосфере азота на ледяной бане. Добавляли по каплям в течение 30 мин тиофосген (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 30 мин на ледяной бане, затем ее удаляли, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и затем реакционный раствор концентрировали в вакууме. К неочищенному продукту добавляли толуол и удаляли его в вакууме для азеотропной отгонки остатков тиофосгена, получая продукт 3. Масс-спектр: $\text{MH}^+=244$.

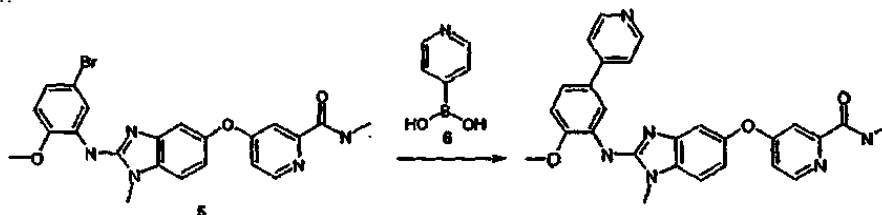
Стадия 3.



Раствор 3 (1,0 экв.) и 4 (1,0 экв.) в MeOH перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли хлорид железа (1,2 экв.), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт распределяли между EtOAc и водой и фильтровали. Слои разделяли, и водную фазу нейтрализовали

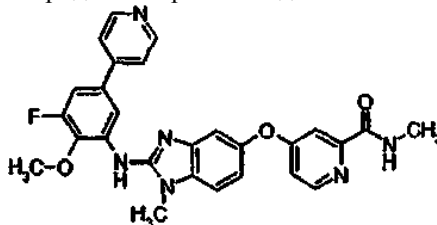
(рН=7) насыщенным раствором Na_2CO_3 . Полученную водную фазу экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получая целевой продукт 5. Масс-спектр: $\text{MH}^+=482$.

Стадия 4.

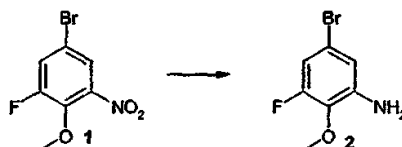


Раствор 5 (1 экв.), 6 (1 экв.) и карбоната натрия (1,2 экв.) в смеси DME/ H_2O (3:1) дегазировали, барботируя аргон через раствор в течение 10 мин. К реакционному раствору добавляли $\text{Pd(II)(dppf)Cl}_2 \cdot \text{MeCl}_2$ (0,1 экв.) и реакционную смесь герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат и воду. Органический слой отделяли от водного слоя. Водный слой промывали еще раз этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, получая целевой продукт 4-(2-[(2-метокси-5-пиридин-4-илфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид. Масс-спектр: $\text{MH}^+=465$.

Пример 1119. Получение 4-(2-[(3-фтор-2-метокси-5-пиридин-4-илфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамида.

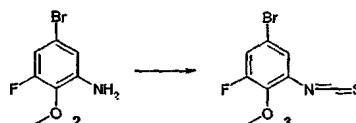


Стадия 1.



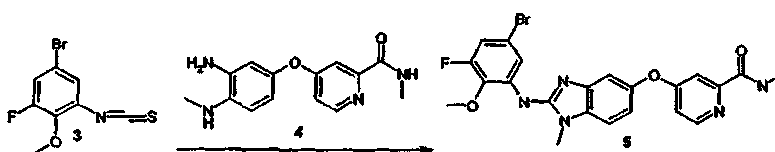
Раствор 1 (1 экв.), ацетонитрила и ледяной уксусной кислоты (15 экв.) перемешивали на ледяной бане. Медленно добавляли порциями порошок железа (7 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали, разбавляли этилацетатом и нейтрализовали 3н. раствором гидроксида натрия. Органическую фазу отделяли и водную фазу промывали еще раз этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, и растворитель удаляли путем упаривания при пониженном давлении, получая продукт в виде твердого вещества 2. Масс-спектр: $\text{MH}^+=220$.

Стадия 2.



Раствор 2 (1 экв.) и карбоната натрия (1,5 экв.) в ацетоне перемешивали в атмосфере азота на ледяной бане. Добавляли по каплям в течение 30 мин тиофосген (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 30 мин при охлаждении на ледяной бане, затем ее удаляли, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, и затем реакционный раствор концентрировали в вакууме. К неочищенному продукту добавляли толуол и удаляли его в вакууме для азеотропной отгонки остатков тиофосгена, получая продукт 3. Масс-спектр: $\text{MH}^+=262$.

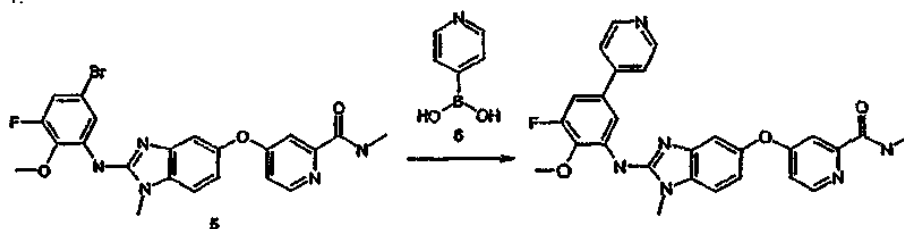
Стадия 3.



Раствор 3 (1,0 экв.) и 4 (1,0 экв.) в MeOH перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли хлорид железа (1,2 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт

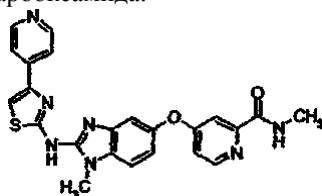
распределяли между EtOAc и водой и фильтровали. Слои разделяли и водную фазу нейтрализовали (pH=7) насыщенным раствором Na_2CO_3 . Полученную водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получая целевой продукт 5. Масс-спектр: $\text{MH}^+=500$.

Стадия 4.

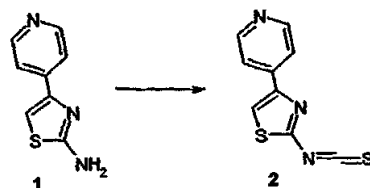


Раствор 5 (1 экв.), 6 (1 экв.) и карбоната натрия (1,2 экв.) в смеси DME/ H_2O (3:1) дегазировали, барботируя аргон через раствор в течение 10 мин. К реакционному раствору добавляли $\text{Pd(II)(dppf)Cl}_2\cdot\text{MeCl}_2$ (0,1 экв.) и реакционную смесь герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат и воду. Органический слой отделяли от водного слоя. Водный слой промывали еще раз этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, получая целевой продукт 4-(2-[(3-фтор-2-метокси-5-пиридин-4-илфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпирдин-2-карбоксамид. Масс-спектр: $\text{MH}^+=483$.

Пример 1120. Получение N-метил-4-(1-метил-2-[(4-пиридин-4-ил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пирдин-2-карбоксамид.

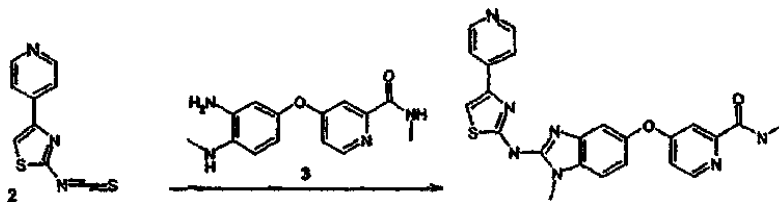


Стадия 1.



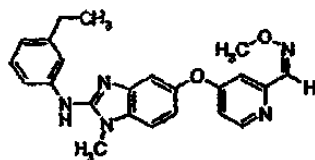
Раствор 1 (1 экв.) и карбоната натрия (1,5 экв.) в ацетоне перемешивали в атмосфере азота на ледяной бане. Добавляли по каплям в течение 30 мин тиофосген (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 30 мин при охлаждении на ледяной бане, затем ее удаляли, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, и затем реакционный раствор концентрировали в вакууме. К неочищенному продукту добавляли толуол и удаляли его в вакууме для азеотропной отгонки остатков тиофосгена, получая продукт 2. Масс-спектр: $\text{MH}^+=219$.

Стадия 2.



Раствор 2 (1,0 экв.) и 3 (1,0 экв.) в MeOH перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли хлорид железа (1,2 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт распределяли между EtOAc и водой и фильтровали. Слои разделяли, и водную фазу нейтрализовали (pH=7) насыщенным раствором Na_2CO_3 . Полученную водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получая целевой продукт N-метил-4-(1-метил-2-[(4-пиридин-4-ил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пирдин-2-карбоксамид. Масс-спектр: $\text{MH}^+=457$.

Пример 1121. Получение 4-(2-[(3-этилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пирдин-2-карбальдегид-О-метилоксиа.

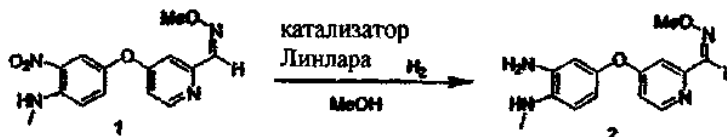


Стадия 1.



В круглодонную колбу емкостью 25 мл загружали суспензию 1 (600 мг, 2,2 ммоль), метоксиамин HCl (202 мг, 2,42 ммоль) и пиридин (0,22 мл, 2,6 ммоль) в этаноле (9 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт концентрировали и наносили на силикагель, затем хроматографировали с использованием смеси CH₂Cl₂/MeOH в соотношении 97:3, получая 2 в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-Масс-спектр m/z 303,2 (MH⁺), R_t 2,40 мин.

Стадия 2.

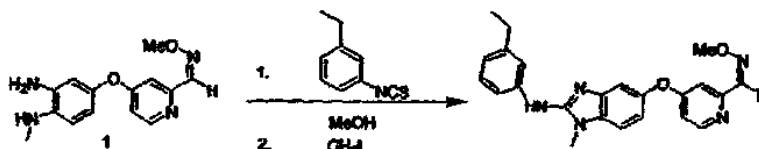


В герметично закрываемую пробирку загружали суспензию 1 (270 мг, 0,9 ммоль) и катализатора Линлара (192 мг, 10 мол.%) в метаноле (5 мл), затем помещали ее во встряхивающее устройство Парра. Реакционную смесь продували H₂ при давлении 60 фт/кв.дюйм в течение 1 ч. Твердое вещество фильтровали через целит и промывали метанолом, затем концентрировали, получая 2 в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-Масс-спектр m/z 273,3 (MH⁺), R_t 1,56 мин.

Альтернативный способ.

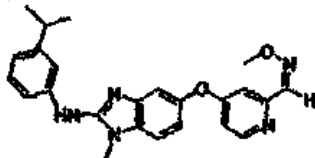
Суспензию нитроанилина 1 (2,62 г, 8,67 ммоль) в метаноле (35 мл) продували N₂ в течение 20 мин, после чего добавляли 10% Pd/C (4,6 г, 43,4 ммоль). Реакционную смесь продували H₂, и выдерживали в атмосфере H₂ в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь продували N₂ и фильтровали через целит. Собранное твердое вещество промывали EtOAc (3×100 мл), и объединенные органические слои концентрировали, получая 2 в виде не совсем белого полутвердого вещества. ЖХ-Масс-спектр m/z 282,3 (MH⁺), R_t 0,46 мин.

Стадия 3.



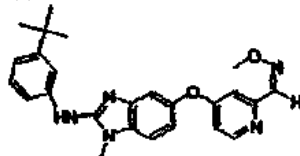
В круглодонную колбу емкостью 5 мл загружали 3-этилфенилизотиоцианат (24 мг, 0,1 ммоль), диамин 1 (27 мг, 0,1 ммоль) и MeOH (0,5 мл) и реакцию смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли йодистый метил (8 мкл, 0,13 ммоль), и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и полученный остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой, получая целевой продукт. ЖХ-Масс-спектр m/z 402,3 (MH⁺), R_t 2,09 мин.

Пример 1122. Получение О-метилоксима 4-({2-[(3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1121, с использованием 3-изопропилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 416,3 (MH⁺), R_t 2,22 мин.

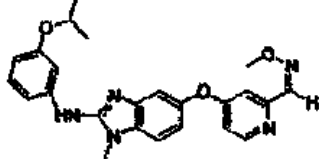
Пример 1123. Получение О-метилоксима 4-({2-[(3-трет-бутилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1121, с использованием 3-трет-

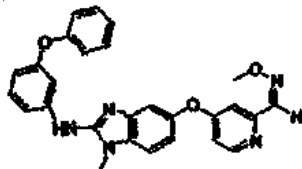
бутилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 430,3 (MH^+), R_t 2,42 мин.

Пример 1124. Получение О-метилоксима 4-({2-[(3-изопропокси)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1121, с использованием 3-изопропоксифенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 432,3 (MH^+), R_t 2,13 мин.

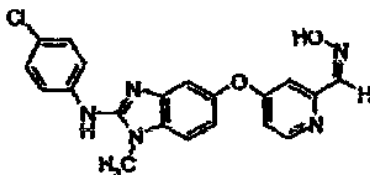
Пример 1125. Получение О-метилоксима 4-({1-метил-2-[(3-фенокси)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



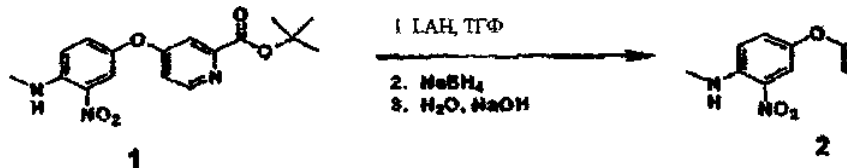
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1121, с использованием 3-феноксифенилизотиоцианата.

ЖХ-Масс-спектр m/z 466,3 (MH^+), R_t 2,33 мин.

Пример 1126. Получение оксима 4-({2-[(4-хлорфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



Стадия 1.

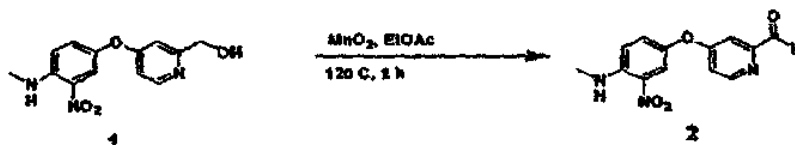


В круглодонную колбу емкостью 500 мл, высушенную на пламени и продутую N_2 , загружали ЛАН (3,0 г, 75,0 ммоль) и сухой ТГФ (240 мл). Полученную суспензию охлаждали до $0^\circ C$ и медленно добавляли трет-бутиловый эфир 1 (20,7 г, 60 ммоль) при поддержании внутренней температуры реакции ниже $5^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 2 ч с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли $NaBH_4$ (2,27 г, 60 ммоль) и перемешивали дополнительно в течение часа при комнатной температуре. После того, как реакция считалась завершенной, перемешиваемую восстановленную смесь обрабатывали, добавляя последовательно по каплям 3 мл H_2O , 3 мл $NaOH$ и 9 мл H_2O . Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали этилацетатом и метанолом и упаривали. Неочищенный продукт абсорбировали силикагелем и хроматографировали с использованием смеси $CH_2Cl_2/MeOH$ в соотношении 97:3, получая 2 в виде оранжевого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,40 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,05 (ушир. с, 1H), 7,96 (д, $J=2,75$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=2,75$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=9,35$ Гц, 1H), 6,75 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 3,07 (д, $J=5,23$ Гц, 3H).

Альтернативный способ.

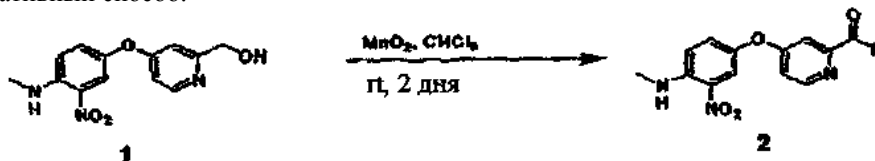
В круглодонную колбу емкостью 2 л, высушенную на пламени и продутую N_2 , загружали ЛАН (2,32 г, 58,0 ммоль) и сухой ТГФ (60 мл). Полученную суспензию охлаждали до $0^\circ C$ и медленно добавляли суспензию трет-бутилового эфира 1 (10,0 г, 29,0 ммоль) в сухом ТГФ (60 мл) при поддержании внутренней температуры реакции ниже $5^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 30 мин с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 мин. После того, как реакция считалась завершенной, перемешиваемую восстановленную смесь обрабатывали, добавляя последовательно по каплям 2,3 мл H_2O , 2,3 мл $NaOH$ и 7,2 мл H_2O . Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали его этилацетатом и метанолом, и упаривали. Неочищенный продукт абсорбировали силикагелем и хроматографировали с использованием смеси $CH_2Cl_2/MeOH$ в соотношении 97:3, получая 2 в виде оранжевого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,40 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,05 (ушир. с, 1H), 7,96 (д, $J=2,75$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=2,75$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=9,35$ Гц, 1H), 6,75 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 3,07 (д, $J=5,23$ Гц, 3H).

Стадия 2.



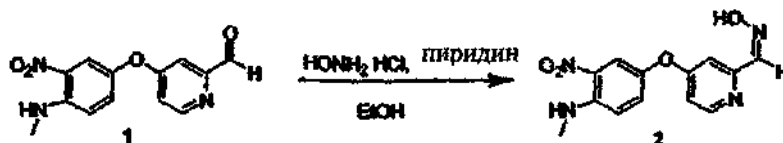
В герметично закрываемую ампулу емкостью 250 мл загружали бензиловый спирт 1 (1,0 г, 3,6 ммоль), MnO_2 (4,7 г, 54 ммоль) и EtOAc (20 мл). Полученную суспензию нагревали при 120°C при перемешивании в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали последовательно EtOAc, MeOH и EtOH. Органическую фазу упаривали, получая 936 мг (3,4 ммоль, 94%) 2 в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,01 (с, 1H), 8,64 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,09 (ушир. с, 1H), 7,96 (д, $J=2,75$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=2,48$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=2,75$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=2,47, 5,5$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=9,35$ Гц, 1H), 3,08 (д, $J=5,23$ Гц, 3H).

Альтернативный способ.



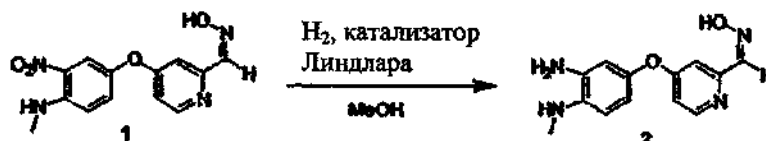
В круглодонную колбу емкостью 100 мл загружали бензиловый спирт 1 (1,38 г, 5,0 ммоль), MnO_2 (6,52 г, 75 ммоль) и CHCl_3 (20 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали последовательно CHCl_3 и EtOH, и упаривали. Неочищенный продукт поглощали силикагелем и хроматографировали с использованием смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ в соотношении 98:2, получая 2 в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,01 (с, 1H), 8,64 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,09 (ушир. с, 1H), 7,96 (д, $J=2,75$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=2,48$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=2,75$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=2,47, 5,5$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=9,35$ Гц, 1H), 3,08 (д, $J=5,23$ Гц, 3H).

Стадия 3.



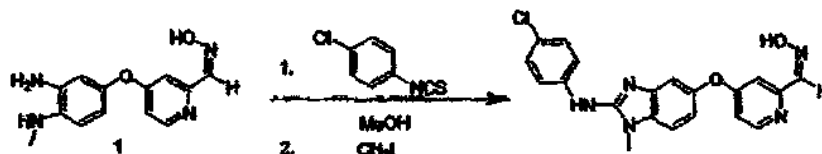
В круглодонную колбу емкостью 50 мл загружали суспензию 1 (680 мг, 2,5 ммоль), гидроксилмин-НСI (191 мг, 2,75 ммоль) и пиридин (0,25 мл, 3,0 ммоль) в этаноле (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт концентрировали и наносили на силикагель, затем хроматографировали с использованием смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ в соотношении 97:3, получая 2 в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-Масс-спектр m/z 289,2 (MH^+), R_t 2,06 мин.

Стадия 4.



В герметично закрываемую ампулу загружали суспензию 1 (330 мг, 1,15 ммоль) и катализатора Линдлара (245 мг, 10 мол.%) в метаноле (5 мл), затем помещали ее во встряхивающее устройство Парра. Реакционную смесь продували H_2 при давлении 60 фт/кв.дюйм в течение 1 ч. Твердое вещество фильтровали через целит и промывали метанолом, затем концентрировали, получая 2 в виде коричневого полутвердого вещества. Использовали без дополнительной очистки.

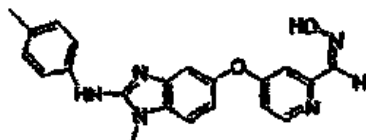
Стадия 5.



В круглодонную колбу емкостью 5 мл загружали 4-хлорфенилизотиоцианат (54 мг, 0,25 ммоль), диамин 1 (65 мг, 0,25 ммоль) и MeOH (1 мл) и реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли йодистый метил (20 мкл, 0,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой, получая целевой продукт. ЖХ-Масс-спектр m/z 394,2 (MH^+), R_t 2,57 мин.

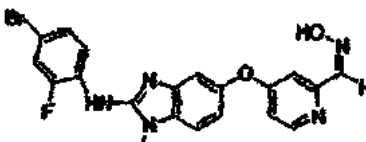
Пример 1127. Получение оксима 4-({1-метил-2-[(4-метилфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-

ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



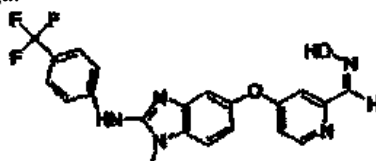
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 4-метилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 374,3 (MH^+), R_t 2,48 мин.

Пример 1128. Получение оксима 4-((2-((4-бром-2-фторфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



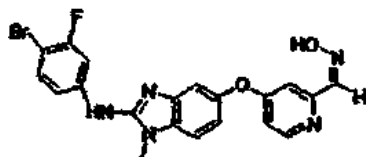
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 4-бром-2-фторфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 458,1 (MH^+), R_t 2,71 мин.

Пример 1129. Получение оксима 4-[(1-метил-2-[[4-(трифторметил)фенил]амино]-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



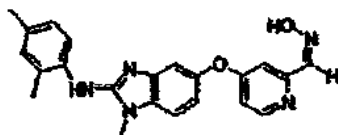
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 4-трифторметилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 428,2 (MH^+), R_t 3,03 мин.

Пример 1130. Получение оксима 4-((2-((4-бром-3-фторфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



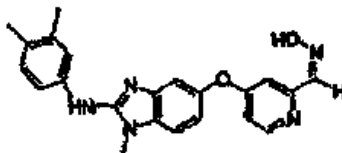
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 4-бром-3-фторфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 456,1 (MH^+), R_t 2,92 мин.

Пример 1131. Получение оксима 4-((2-((2,4-диметилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



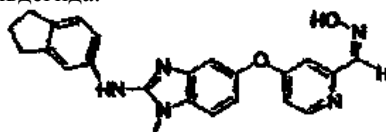
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 2,4-диметилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 388,3 (MH^+), R_t 2,62 мин.

Пример 1132. Получение оксима 4-((2-((3,4-диметилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 3,4-диметилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 388,3 (MH^+), R_t 2,71 мин.

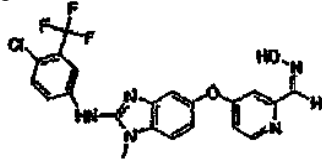
Пример 1133. Получение оксима 4-[[2-(2,3-дигидро-1H-инден-5-иламино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси]пиридин-2-карбальдегида.



Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 5-инданилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 400,3 (MH^+), R_t 2,88 мин.

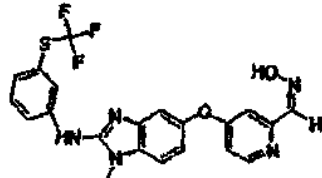
Пример 1134. Получение оксима 4-[(2-[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]-1-метил-1H-

бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбальдегида.



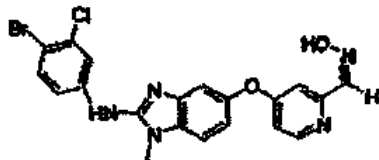
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 4-хлор-3-трифторметилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 462,2 (MH^+), R_t 3,45 мин.

Пример 1135. Получение оксима 4-({1-метил-2-({3-[(трифторметил)тио]фенил}амино)-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



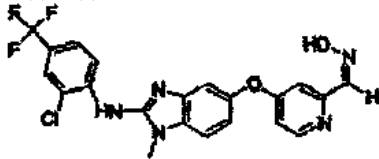
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 3-трифторметилтиофенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 460,2 (MH^+), R_t 3,30 мин.

Пример 1136. Получение оксима 4-({2-[(4-бром-3-хлорфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



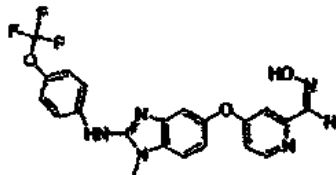
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 4-бром-3-хлорфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 472,1 (MH^+), R_t 3,17 мин.

Пример 1137. Получение оксима 4-[(2-{{2-хлор-4-(трифторметил)фенил}амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбальдегида.



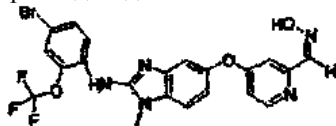
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 2-хлор-4-трифторметилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 462,2 (MH^+), R_t 3,39 мин.

Пример 1138. Получение оксима 4-[(1-метил-2-{{4-(трифторметокси)фенил}амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбальдегида.



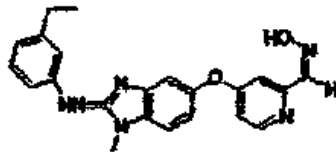
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 4-трифторметоксифенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 444,2 (MH^+), R_t 3,03 мин.

Пример 1139. Получение оксима 4-[(2-{{4-бром-2-(трифторметокси)фенил}амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбальдегида.



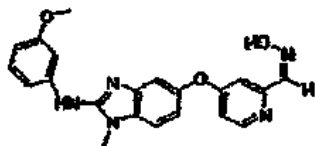
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 4-бром-2-трифторметоксифенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 524,1 (MH^+), R_t 3,28 мин.

Пример 1140. Получение оксима 4-({2-[(3-этилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



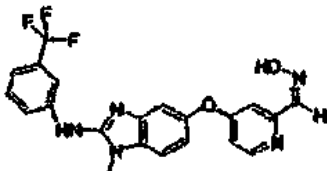
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 3-этилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 388,3 (MH^+), R_t 2,75 мин.

Пример 1141. Получение оксима 4-({2-[(3-метоксифенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



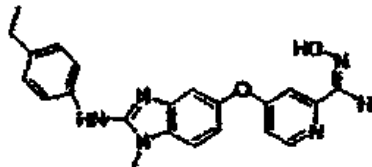
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 3-метоксифенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 390,3 (MH^+), R_t 2,35 мин.

Пример 1142. Получение оксима 4-[(1-метил-2-{{3-(трифторметил)фенил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбальдегида.



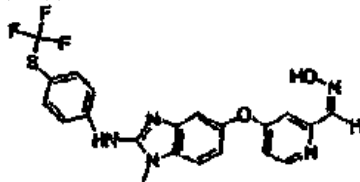
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 3-трифторметилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 428,2 (MH^+), R_t 2,92 мин.

Пример 1143. Получение оксима 4-({2-[(4-этилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



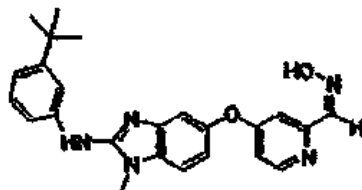
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 4-этилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 388,3 (MH^+), R_t 2,79 мин.

Пример 1144. Получение оксима 4-{{1-метил-2-({4-[(трифторметил)тио]фенил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ил}окси}пиридин-2-карбальдегида.



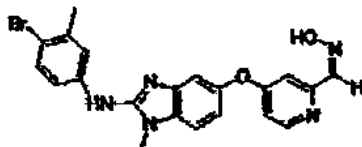
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 4-трифторметилтиофенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 460,2 (MH^+), R_t 2,18 мин.

Пример 1145. Получение оксима 4-({2-[(3-трет-бутилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида



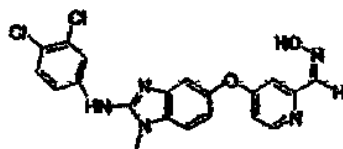
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 3-трет-бутил-фенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 416,4 (MH^+), R_t 2,31 мин.

Пример 1146. Получение оксима 4-({2-[(4-бром-3-метилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



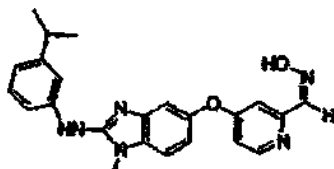
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 4-бром-3-метилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 454,2 (MH^+), R_t 2,18 мин.

Пример 1147. Получение оксима 4-({2-[[3,4-дихлорфенил]амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



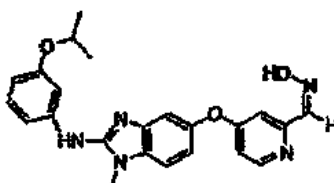
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 3,4-дихлорфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 428,2 (MH^+), R_t 2,18 мин.

Пример 1148. Получение оксима 4-({2-[(3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



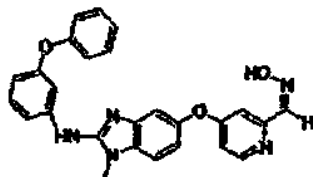
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 3-изопропилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 402,3 (MH^+), R_t 2,18 мин.

Пример 1149. Получение оксима 4-({2-[3-изопропоксифениламино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.



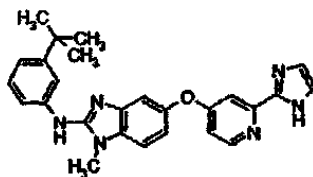
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 3-изопропоксифенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 418,3 (MH^+), R_t 1,96 мин.

Пример 1150. Получение оксима 4-({1-метил-2-[(3-феноксифенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбальдегида.

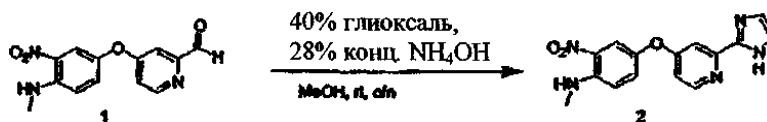


Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1126, с использованием 3-феноксифенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 452,3 (MH^+), R_t 2,15 мин.

Пример 1151. Получение N-(3-трет-бутилфенил)-5-{{2-(1H-имидазол-2-ил)пиридин-4-ил}окси}-1-метил-1H-бензимидазол-2-амин.



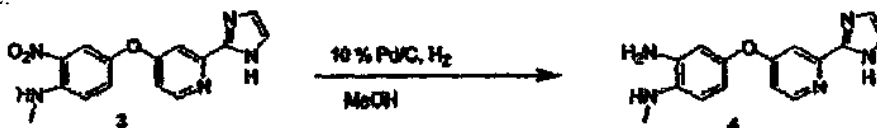
Стадия 1.



В круглодонную колбу емкостью 10 мл загружали суспензию 1 (273 мг, 1,0 ммоль), 40% глиоксаль (0,4 мл) и 28% концентрированный NH_4OH (0,6 мл) в MeOH (2 мл). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. MeOH удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли H_2O и раствор экстрагировали $4 \times CHCl_3$. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором соли, сушили и фильтровали.

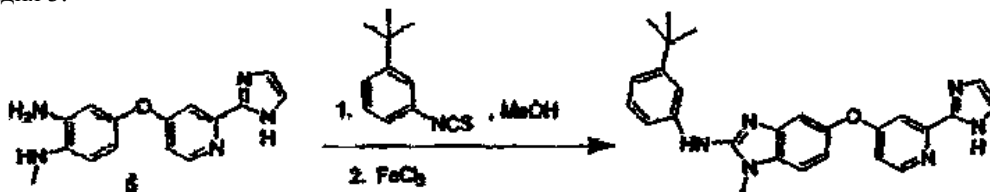
Неочищенный продукт концентрировали, затем абсорбировали силикагелем и хроматографировали. Продукт элюировали смесью $CH_2Cl_2/MeOH$ в соотношении 99:1, получая 2 в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-Масс-спектр m/z 312,3 (MH^+), R_t 2,09 мин.

Стадия 2.



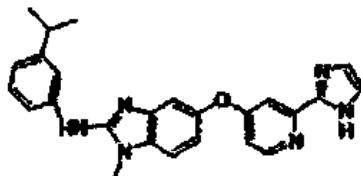
Суспензию нитроанилина 3 (116 мг, 0,37 ммоль) в метаноле (2 мл) продували N_2 в течение 20 мин, после чего добавляли 10% Pd/C (40 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь продували H_2 и выдерживали в атмосфере H_2 в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь продували N_2 и фильтровали через целит. Собранное твердое вещество промывали EtOAc (3×50 мл), и объединенные органические слои концентрировали, получая 4 в виде не совсем белого полутвердого вещества. ЖХ-Масс-спектр m/z 282,3 (MH^+), R_t 0,46 мин.

Стадия 3.



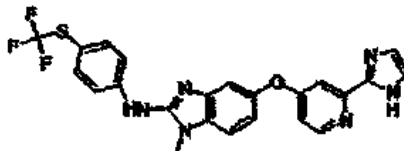
В круглодонную колбу емкостью 10 мл загружали 3-трет-бутилфенилизотиоцианат (29 мг, 0,15 ммоль), диамин 5 (42 мг, 0,15 ммоль) и MeOH (1 мл), и реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли хлорид железа (27 мг, 0,17 ммоль) и полученную красную реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали 15% вес./вес. раствором NaOH, распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл) и фильтровали через целит. Слои разделяли и полученную водную фазу экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (50 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Полученный остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой, получая целевой продукт. ЖХ-Масс-спектр m/z 439,4 (MH^+), R_t 2,24 мин.

Пример 1152. Получение 5-{[2-(1H-имидазол-2-ил)пиридин-4-ил]окси}-N-(3-изопропилфенил)-1-метил-1H-бензимидазол-2-амин.



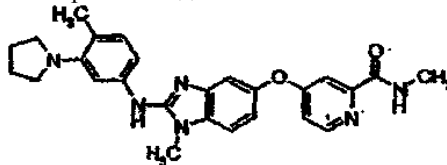
Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1151, с использованием 3-изопропилфенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 425,4 (MH^+), R_t 2,15 мин.

Пример 1153. Получение 5-{[2-(1H-имидазол-2-ил)пиридин-4-ил]окси}-1-метил-N-{4-[(трифторметил)тио]фенил}-1H-бензимидазол-2-амин.



Соединение синтезировано, как описано выше для стадии 3 примера 1151, с использованием 4-трифторметилтиофенилизотиоцианата. ЖХ-Масс-спектр m/z 483,3 (MH^+), R_t 2,29 мин.

Пример 1154. Получение N-метил-4-({1-метил-2-[(4-метил-3-пирролидин-1-илфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксиамида.



Стадия 1. Синтез (2-метил-5-нитрофенил)пирролидина.

К смеси, содержащей 2-метил-5-нитрофениламин и карбонат калия (4 экв.) в диметилформамиде, добавляли 1,2-дибромбутан (4 экв.) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили сульфатом натрия, концентрировали и очищали на силикагеле, получая (2-метил-5-нитрофенил)пирролидин.

Масс-спектр: MH^+ =206.

Стадия 2. Синтез 4-метил-3-пирролидинилфениламина.

Смесь, содержащую (2-метил-5-нитрофенил)пирролидин в метаноле и каталитическое количество 10% Pd/C, гидрировали, получая 4-метил-3-пирролидинилфениламин.

Масс-спектр: MH^+ =176.

Стадия 3. Синтез 3-(3-хлор(4-пиридил))-4-метилбензолизотиоцианата.

К 4-метил-3-пирролидинилфениламину в ацетоне при 0°C добавляли бикарбонат натрия (2 экв.) и

тиофосген (2 экв.). Смесь доводили до температуры окружающей среды, концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили с использованием бикарбоната натрия и сульфата натрия и концентрировали, получая 4-метил-3-пирролидинилбензолизотиоцианат.

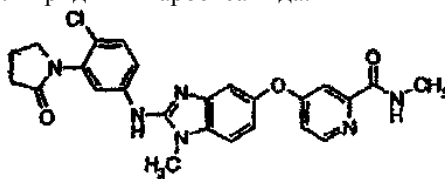
Масс-спектр: $MH^+ = 218$.

Стадия 4. Синтез N-метил-4-({1-метил-2-[(4-метил-3-пирролидин-1-ил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамида.

К 4-метил-3-пирролидинилбензолизотиоцианату (1 экв.) в метаноле добавляли {4-[3-амино-4-(метиламино)фенокси](2-пиридил)}-N-метилкарбоксамид (1 экв.) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. ЖХ/Масс-спектр показал образование соответствующей тиомочевины. Затем к ней в метаноле добавляли безводный хлорид железа (1,5 экв.) и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем концентрировали до половины объема и доводили до нейтрального pH с использованием 1N раствора гидроксида натрия. Затем смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили сульфатом натрия. Неоочищенный продукт затем растирали с горячим метанолом, получая целевой продукт.

Масс-спектр: $MH^+ = 456$.

Пример 1154. Получение 4-[(2-{[4-хлор-3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамида.



1. Синтез 4-хлор-3-нитробензолизотиоцианата.

К 4-хлор-3-нитрофениламину в ацетоне при 0°C добавляли бикарбонат натрия (2 экв.) и тиофосген (2 экв.). Смесь доводили до температуры окружающей среды, концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили с использованием бикарбоната натрия и сульфата натрия и концентрировали, получая 4-хлор-3-нитробензолизотиоцианат.

Масс-спектр: $MH^+ = 213,9$.

2. Синтез (4-{2-[(4-хлор-3-нитрофенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}-(2-пиридил))-N-метилкарбоксамида.

К 4-хлор-3-нитробензолизотиоцианату (1 экв.) в метаноле добавляли {4-[3-амино-4-(метиламино)фенокси](2-пиридил)}-N-метилкарбоксамид (1 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Образование соответствующей тиомочевины контролировали с использованием ЖХ-масс-спектрологии. К смеси добавляли йодистый метан (1 экв.) и нагревали при 60°C в течение 3 ч. Концентрирование с последующей очисткой на силикагеле давало (4-{2-[(4-хлор-3-нитрофенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}-(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид.

Масс-спектр: $MH^+ = 452,1$.

3. Синтез (4-{2-[(3-амино-4-хлорфенил)амино]-1-метиламино]-1-метил-бензимидазол-5-илокси}-(2-пиридил))-N-метилкарбоксамида.

К (4-{2-[(4-хлор-3-нитрофенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}-(2-пиридил))-N-метилкарбоксамиду в уксусной кислоте добавляли мелкодисперсный порошок Fe (3 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь затем фильтровали и подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили сульфатом натрия, концентрировали и пропускали через слой диоксида кремния, получая (4-{2-[(3-амино-4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}-(2-пиридил))-N-метилкарбоксамид.

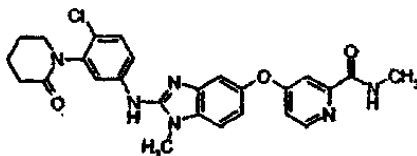
Масс-спектр: $MH^+ = 422,1$.

4. Синтез 4-[(2-{[4-хлор-3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамида.

К (4-{2-[(3-амино-4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}-(2-пиридил))-N-метилкарбоксамиду в хлороформе добавляли 4-хлорбутаноилхлорид (1,5 экв.) и фосфат натрия (3 экв.) и перемешивали в течение 2 ч. Ацилирование контролировали с помощью ВЭЖХ/масс-спектрологии. Смесь распределяли между хлористым метилом и водой. Органический слой сушили сульфатом натрия и концентрировали. Неоочищенный остаток помещали в тетрагидрофуран и добавляли к нему бис(триметилсилил)амид калия (2 экв.), и смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили и концентрировали, получая 4-[(2-{[4-хлор-3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид.

Масс-спектр: $MH^+ = 490,9$.

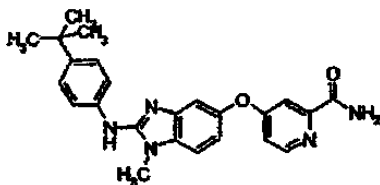
Пример 1155. Получение 4-(2-[4-хлор-{[3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-илокси]-N-метилпиридин-2-карбоксамида.



К 4-({2-[(3-амино-4-хлорфенил)амино]-1-метилбензимидазол-5-илокси}-(2-пиридил))-N-метилкарбоксамиду в хлороформе добавляли 5-бромпентаноилхлорид (1,5 экв.) и фосфат натрия (3 экв.) и перемешивали в течение 2 ч. Ацилирование контролировали с помощью ВЭЖХ/масс-спектрологии. Смесь распределяли между хлористым метиленом и водой. Органический слой сушили сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт N-ацилирования помещали в тетрагидрофуран и добавляли к нему бис(триметилсилил)амид калия (2 экв.), и смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили и концентрировали, получая 4-[(2-{{4-хлор-3-(2-оксопиперидин-1-ил)фенил}амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиперидин-2-карбоксамид.

Масс-спектр: $MH^+ = 504,17$.

Пример 1156.



Получение 4-({2-[(4-трет-бутилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиперидин-2-карбоксамид.

Стадия 1. Синтез 4-[4-(метиламино)-3-нитрофенокси]пиперидин-2-карбоновой кислоты.

К трет-бутил-4-[4-(метиламино)-3-нитрофенокси]пиперидин-2-карбоксилату добавляли трифторуксусную кислоту, и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Образование 4-[4-(метиламино)-3-нитрофенокси]пиперидин-2-карбоновой кислоты контролировали с помощью ВЭЖХ/масс-спектрологии. Смесь подвергали азеотропной отгонке с толуолом до тех пор, пока она не превращалась в красное твердое вещество.

Масс-спектр: $MH^+ = 289$.

Стадия 2. Синтез 4-[4-(метиламино)-3-нитрофенокси]пиперидин-2-карбоксамид.

К 4-[4-(метиламино)-3-нитрофенокси]пиперидинкарбоновой кислоте в тетрагидрофуране добавляли EDCI (2 экв.), HOAT (1,5 экв.) и хлорид аммония (2 экв.). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. В осадок в водном слое выпадало твердое вещество, его отфильтровывали, и было установлено по данным ЖХ/масс-спектрологии, что оно представляет собой продукт. Органический слой затем сушили сульфатом натрия и концентрировали. Очистка на силикагеле давала 4-[4-(метиламино)-3-нитрофенокси]пиперидин-2-карбоксамид.

Масс-спектр: $MH^+ = 288$.

Стадия 3. Синтез 4-[3-амино-4-(метиламино)фенокси]пиперидин-2-карбоксамид.

Смесь, содержащую 4-[4-(метиламино)-3-нитрофенокси]пиперидин-2-карбоксамид в метаноле и каталитическое количество 10% Pd/C, гидрировали, получая 4-(3-амино-4-(метиламино)фенокси]пиперидин-2-карбоксамид.

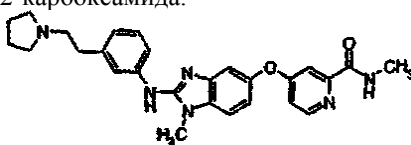
Масс-спектр: $MH^+ = 258$.

Стадия 4. Синтез 4-({2-[(4-трет-бутилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиперидин-2-карбоксамид.

К 4-(трет)-бутилбензолизотиоцианату (1 экв.) в метаноле добавляли 4-[3-амино-4-(метиламино)фенокси]пиперидин-2-карбоксамид (1 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Образование тиомочевины наблюдали с помощью ЖХ/масс-спектрологии. К ней затем добавляли хлорид железа (1,5 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и добавляли 1М раствор гидроксида натрия до нейтрального pH. Смесь затем распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной хроматографии, получая целевой продукт.

Масс-спектр: $MH^+ = 415,4$.

Пример 1157. Получение N-метил-4-[(1-метил-2-{{3-(2-пирролидин-1-илэтил)фенил}амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиперидин-2-карбоксамид.



Стадия 1. Синтез [2-(3-нитрофенил)этил]пирролидина.

К 2-(3-нитрофенил)этан-1-олу в хлористом метиле при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (2 экв.) и пиридин (4 экв.) и перемешивали в течение 30 мин. Образование мезилата контролировали с помощью ЖХ/масс-спектропии. Затем добавляли воду и органический слой отделяли и промывали 1М лимонной кислотой. Органический слой сушили сульфатом натрия и концентрировали, получая мезилат. Мезилат помещали в тетрагидрофуран и добавляли пирролидин (4 экв.), и смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили сульфатом натрия и концентрировали. Затем его пропускали через слой силикагеля, получая [2-(3-нитрофенил)этил]пирролидин.

Масс-спектр: $MH^+ = 220$.

Стадия 2. Синтез 3-(2-пирролидинилэтил)фениламина.

Смесь, содержащую [2-(3-нитрофенил)этил]пирролидин в метаноле и каталитическое количество 10% Pd/C, гидрировали, получая 3-(2-пирролидинилэтил)фениламин.

Масс-спектр: $MH^+ = 190$.

Стадия 3. Синтез 3-(2-пирролидинилэтил)бензолизотиоцианата.

К [2-(3-нитрофенил)этил]пирролидину в ацетоне при 0°C добавляли бикарбонат натрия (2 экв.) и тиофосген (2 экв.). Смесь доводили до температуры окружающей среды, концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили с использованием бикарбоната натрия и сульфата натрия и концентрировали, получая 3-(2-пирролидинилэтил)бензолизотиоцианат.

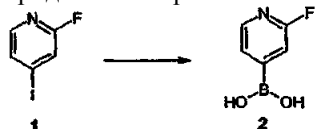
Масс-спектр: $MH^+ = 232$.

Стадия 4. Синтез N-метил-4-[(1-метил-2-{[3-(2-пирролидин-1-илэтил)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамида.

К 3-(2-пирролидинилэтил)бензолизотиоцианату (1 экв.) в метаноле добавляли {4-[3-амино-4-(метиламино)феноксид](2-пиридил)}-N-метилкарбоксамид (1 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Образование соответствующей тиомочевины контролировали с помощью ЖХ/масс-спектропии. К ней добавляли безводный хлорид железа (1,5 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь концентрировали и добавляли 1М раствор гидроксида натрия до нейтрального pH. Затем смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой отделяли и сушили сульфатом натрия и концентрировали. Препаративная хроматография давала N-метил-4-[(1-метил-2-{[3-(2-пирролидин-1-илэтил)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид.

Масс-спектр: $MH^+ = 470$.

Пример 1158. Получение 2-фторпиридин-4-илбороновой кислоты.

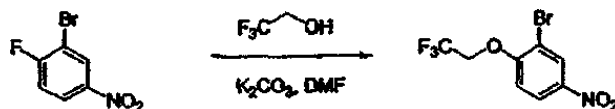


Реакционную колбу сушили пламенем и охлаждали в атмосфере азота. В реакционную колбу добавляли раствор 1 (1,0 экв.) в ТГФ с последующим добавлением триизопропилбората (1,2 экв.). Реакционный раствор охлаждали приблизительно до -72°C с использованием бани сухой лед/ацетон. Добавляли по каплям н-бутиллитий (1,5 экв., 2,5М раствор в гексане) в течение 40 мин. Реакционный раствор перемешивали дополнительно в течение 30 мин при -72°C. Реакционный раствор затем нагревали приблизительно до -25°C с использованием бани насыщенный раствор NaCl/сухой лед и перемешивали в течение 20 мин перед добавлением 2н. HCl (2,0 экв.). Реакционный раствор затем нагревали до комнатной температуры. Органический и водный слои отделяли. Водный слой промывали один раз этилацетатом.

Органические слои объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, получая целевой продукт 2. Масс-спектр: $MH^+ = 141$.

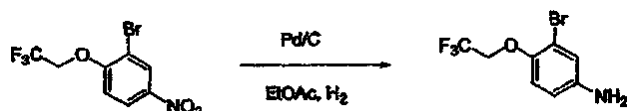
Пример 1158. Получение 3-бром-4-(2,2,2-трифторэтокси)фениламина.

Стадия 1.



3-Бром-4-фторнитробензол (1,0 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору 2,2,2-трифторэтанола (1,1 экв.) и карбоната калия (2,0 экв.) в ДМФ. Раствор нагревали в течение 18 ч при 90°C, в этот момент времени исходного вещества не наблюдалось в ЖХ-Масс-спектре. Раствор охлаждали, фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали EtOAc. Органический слой затем промывали насыщенным раствором соли и водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая целевой продукт с 97% чистотой, 80 % выход. ЖХ: $R_t = 2,975$ мин. $MH^+ = 302,0$.

Стадия 2.

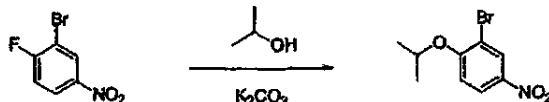


3-Бром-4-(2,2,2-трифторэтоксифениламин.

2-Бром-4-нитро-1-(2,2,2-трифторэтоксифениламин)бензол растворяли в EtOAc, продували током азота и добавляли каталитическое количество Pd на угле. Раствор продували несколько раз, затем оставляли перемешиваться в течение ночи в атмосфере азота. Раствор фильтровали через целит и концентрировали, получая целевой продукт с количественным выходом. ЖХ: $R_f=1,852$ мин. $MH^+=270,0$.

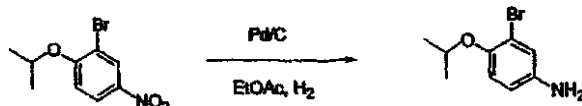
Пример 1159. Получение 3-бром-4-изопропоксифениламина.

Стадия 1.



3-Бром-4-фторнитробензол (1,0 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору карбоната калия (2,0 экв.) в изопропанол. Раствор нагревали в течение 4 дней при 80°C . Раствор охлаждали, фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали EtOAc. Органический слой затем промывали насыщенным раствором соли и водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали, получая целевой продукт. $R_f=8,72$ мин.

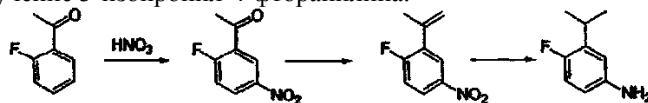
Стадия 2.



3-Бром-4-изопропоксифениламин.

Нитробензол растворяли в EtOAc, продували током азота и добавляли каталитическое количество Pd на угле. Раствор продували несколько раз, затем оставляли перемешиваться в течение ночи в атмосфере азота. Раствор фильтровали через целит и концентрировали, получая целевой продукт с количественным выходом. ЖХ: $R_f=1,71$ мин. $MH^+=230,0$.

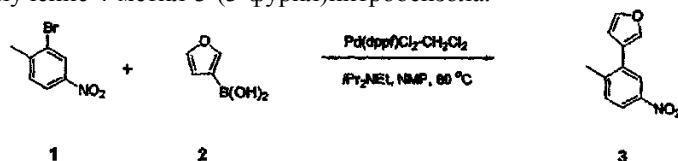
Пример 1160. Получение 3-изопропил-4-фторанилина.



(Как в WO 97/06136) В трехгорлой колбе Мортон емкостью 250 мл с внутренним термометром, капельной воронкой и мешалкой загружали серную кислоту (60 мл) и охлаждали до -10°C . Добавляли 2'-фторацетофенон (17,9 г) с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже 0°C . Воронку промывали серной кислотой (4 мл) и загружали в нее HNO_3 (9,5 мл). Ее добавляли по каплям с такой скоростью, чтобы внутренняя температура никогда не превышала 5°C . Эти прибавления можно проводить более быстро, если капельная воронка оборудована охлаждающей рубашкой. Перемешивание продолжали при -10°C в течение 30 мин. Смесь выливали на лед и экстрагировали этилацетатом (2×), объединенные экстракты промывали (H_2O , NaHCO_2 , NaCl), сушили (K_2CO_3) фильтровали и очищали, получая масло янтарного цвета 22,3 г=93,7%.

В высушенную пламенем колбу, заполненную азотом и оборудованную мешалкой, к перемешиваемой суспензии $\text{Ph}_3\text{P}+\text{CH}_3\text{Br}$ (2,34 г) в ТГФ (50 мл, сухой) добавляли по каплям в течение 5 мин при -78°C KNMDS (11 мл, 0,5M в толуоле). По мере протекания присоединения появляется желтая окраска. После перемешивания в течение 5 мин при -78°C суспензию перемешивали при комнатной температуре (5 мин), затем повторно охлаждали до -78°C . Добавляли по каплям ацетофенон (1,00 г в 10 мл сухого ТГФ) в течение 5 мин. По мере протекания процесса присоединения появляется глубокий красный цвет. После дополнительных 2 мин при -78°C систему оставляют нагреваться до комнатной температуры. После того, как ТСХ (17% EtOAc в гексанах) подтвердило, что исходное вещество израсходовалось, летучие компоненты удаляли и остаток суспендировали в циклогексане (15 мл). После охлаждения твердое вещество отфильтровывали и отбрасывали. Фильтрат очищали флэш-хроматографией (30% ацетон в гексанах). Гидрирование данного вещества над палладием-на-угле (10% об./об.) в метаноле (комнатная температура, 2 ч) давало 3-изопропил-4-фторанилин (количественный выход).

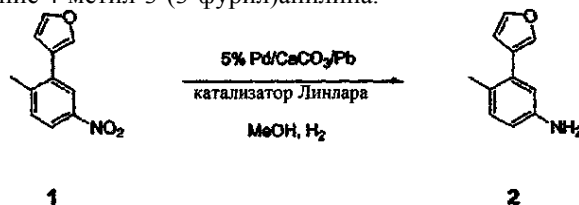
Пример 1161. Получение 4-метил-3-(3-фурил)нитробензола.



Суспензию 3-бром-4-метилнитробензола 1 (421 мг, 2,0 ммоль), 3-фуранбороновой кислоты 2 (452 мг, 4,0 ммоль), диизопропилэтиламина (1,4 мл, 8,0 ммоль) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (162 мг, 0,2 ммоль) в су-

хом NMP (10 мл) продували Ar в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C и выдерживали при этой температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и затем распределяли между водой и EtOAc. Полученную смесь фильтровали через целит и фазы распределяли между собой и отделяли. Водную часть экстрагировали EtOAc (3×) и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором соли, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток поглощали SiO₂ и очищали флэш-хроматографией (9:1, гексаны-EtOAc), получая 319 мг (1,57 ммоль, 80%) в виде не совсем белого твердого вещества 3: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,16 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=2,5, 8,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=0,8, 1,7 Гц, 1H), 7,63 (видимый т, J=1,9 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=0,8, 1,9 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H).

Пример 1162. Получение 4-метил-3-(3-фурил)анилина.



Суспензию 4-метил-3-(3-фурил)нитробензола 1 (91 мг, 0,45 ммоль) и катализатора Линлара (0,2 ммоль) в метаноле помещали в атмосферу H₂, и полученную реакционную смесь выдерживали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и полученное твердое вещество промывали EtOAc. Объединенные органические части концентрировали, получая 74 мг (0,43 ммоль, 96%) остатка янтарного цвета в качестве соединения 2: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,56 (видимый т, J=1,1 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=1,7, 1,9 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,60 (м, 2H), 2,23 (с, 3H).

Пример 1163. Получение 4-метил-3-(3-тетрагидрофурил)анилина.

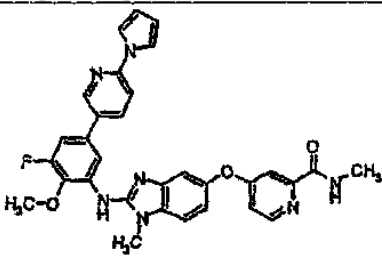
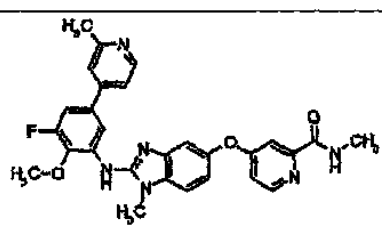
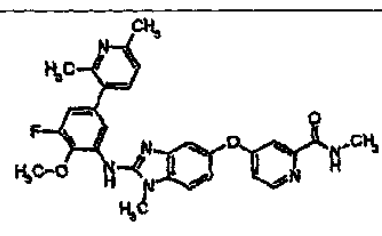
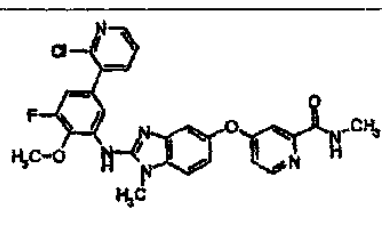
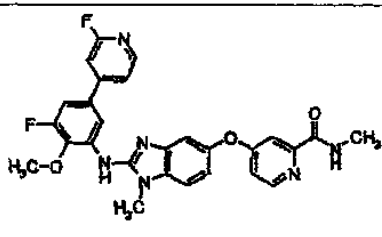
Суспензию 4-метил-3-(3-фурил) нитробензола (470 мг, 2,31 ммоль) и 10% Pd/C (245 мг, 0,23 ммоль) в метаноле (10 мл) помещали в атмосферу H₂, и полученную реакционную смесь выдерживали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и оставшееся твердое вещество промывали EtOAc. Объединенные органические растворы концентрировали, получая 400 мг (2,26 ммоль, 98%) янтарного остатка продукта 2: ЖХ-Масс-спектр m/z 178,2 (MH⁺), R_t=1,53 мин.

Соединения примеров 1164-1400, приведенные ниже в табл. 16, получены в соответствии с выше-указанными способами и примерами.

Таблица 16

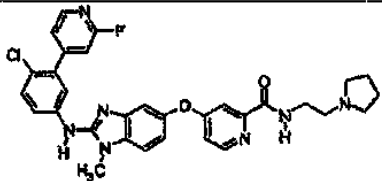
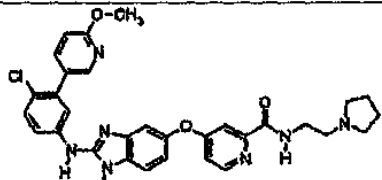
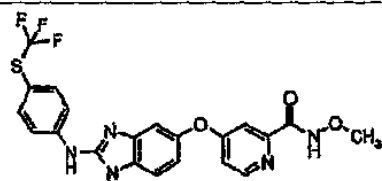
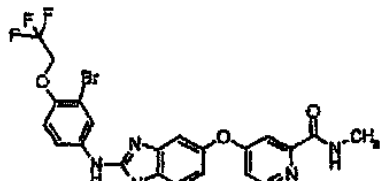
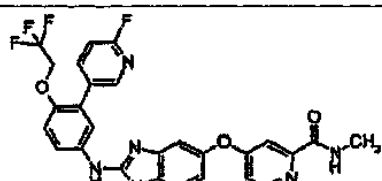
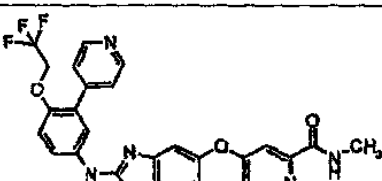
Пример	Структура	Название	MH ⁺
1164		4-((2-((3-бром-4-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	471,3
1165		4-((2-((4-фтор-3-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	487,5
1166		4-((2-((4-фтор-3-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	499,5
1167		4-((2-((4-фтор-3-(4-метилпиридин-3-ил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	483,5

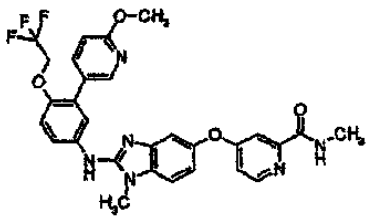
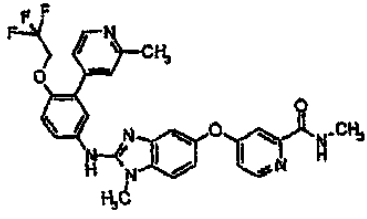
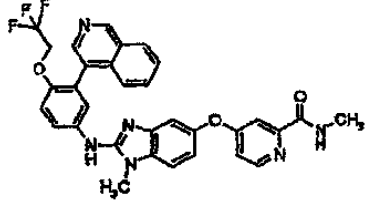
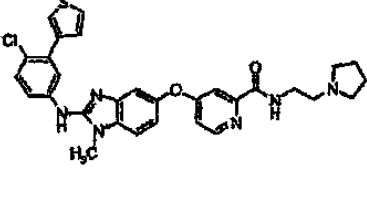
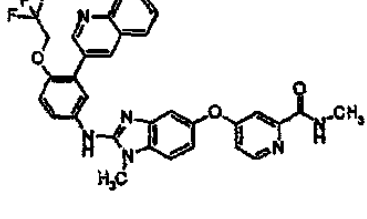
1168		4-[(2-([4-хлор-3-(5-метоксипиридин-3-ил)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	515,9
1169		4-[(2-([4-хлор-3-(2,6-диметилпиридин-3-ил)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	513,9
1170		4-[(2-([4-хлор-3-(4-метилпиридин-3-ил)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	499,9
1171		4-[(2-([4-хлор-3-(2-метилпиридин-4-ил)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	499,9
1172		4-[(2-([3-фтор-2-метокси-5-(5-метоксипиридин-3-ил)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	529,5
1173		4-[(2-([3-фтор-2-метокси-5-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	529,5

1174		4-[[2-([3-фтор-2-метокси-5-[6-(1Н-пиррол-1-ил) пиридин-3-ил] фенил] амина)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил]окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	564,6
1175		4-[[2-([3-фтор-2-метокси-5-(2-метилпиридин-4-ил) фенил] амина)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил]окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	513,5
1176		4-[[2-([5-(2,6-диметилпиридин-3-ил)-3-фтор-2-метоксифенил] амина)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил]окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	527,6
1177		4-[[2-([5-(2-хлорпиридин-3-ил)-3-фтор-2-метоксифенил] амина)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил]окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	533,9
1178		4-[[2-([3-фтор-5-(2-фторпиридин-4-ил)-2-метоксифенил] амина)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил]окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	517,5

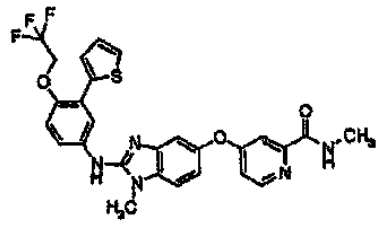
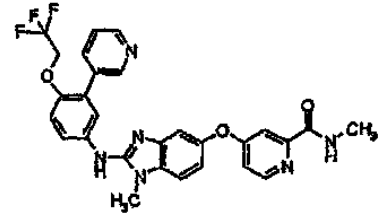
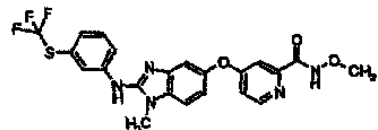
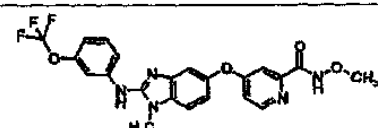
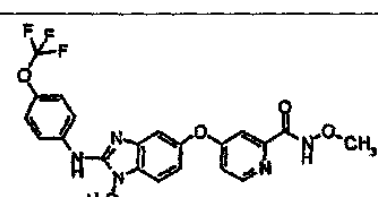
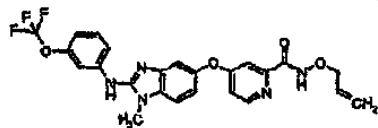
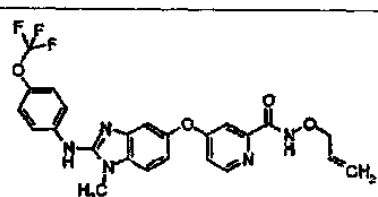
1179		4-[(2-{[3-фтор-2-метокси-5-(4-метилпиридин-3-ил)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	513,5
1180		4-[(2-{[3-фтор-5-(6-фторпиридин-3-ил)-2-метоксифенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	517,5
1181		N-метил-4-[(1-метил-2-{[4-пиридин-2-ил-1,3-тиазол-2-ил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	458,5
1182		4-[(2-{[2-метокси-5-хиолин-3-илфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	531,6
1183		4-[(2-{[2-метокси-5-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	511,6
1184		4-[(2-{[5-(2,6-диметилпиридин-3-ил)-2-метоксифенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	509,6

1185		4-((2-((5-(3-фторпиридин-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	499,5
1186		4-((2-((5-(2-фторпиридин-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	499,5
1187		4-((2-((5-изохинолин-4-ил-2-метоксифенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	531,6
1188		4-((2-((3-бром-4-хлорфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	487,1
1189		4-((2-((4-хлор-3-пиридин-4-илфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	568,2
1190		4-((2-((4-хлор-3-пиридин-3-илфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	568,3

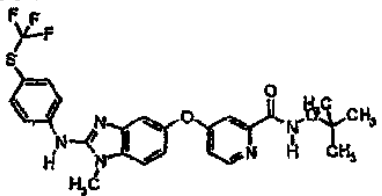
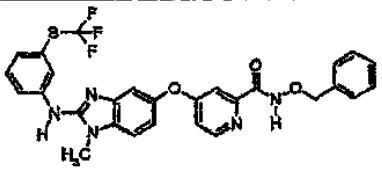
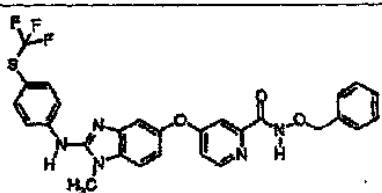
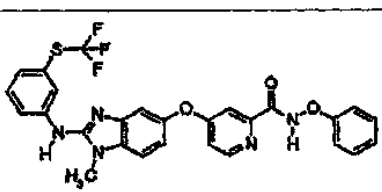
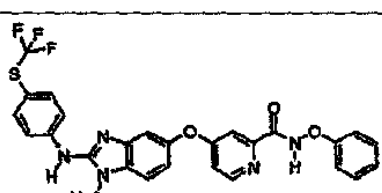
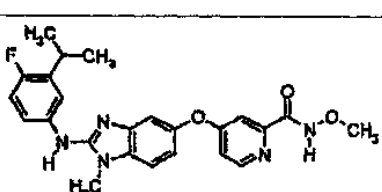
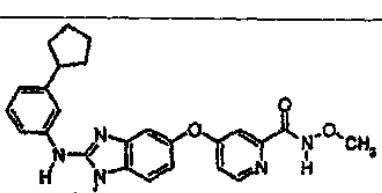
1191		4-[(2-([4-хлор-3-(2-фторпиридин-4-ил)фенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	586,2
1192		4-[(2-([4-хлор-3-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	598,3
1193		N-метокси-4-([1-метил-2-([4-((трифторметил)тио]фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил]окси)пиридин-2-карбоксамид	490,1
1194		4-[(2-([3-бром-4-(2,2,2-трифторметилокси)фенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	551,0
1195		4-[(2-([3-(6-фторпиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксифенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	567,3
1196		N-метил-4-([1-метил-2-([3-пиридин-4-ил-4-(2,2,2-трифторэтоксифенил]амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	549,3

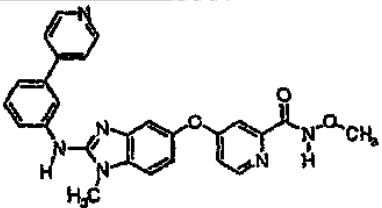
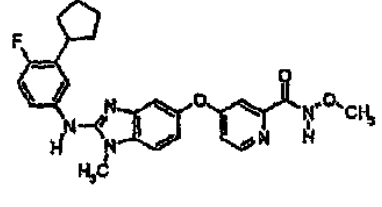
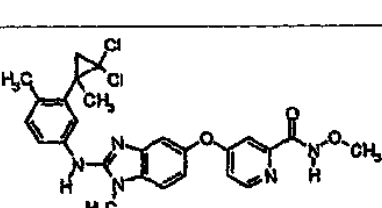
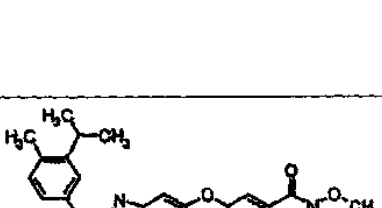
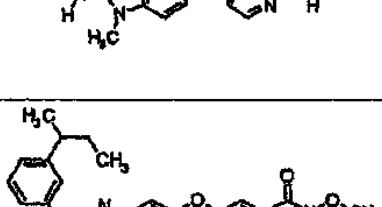
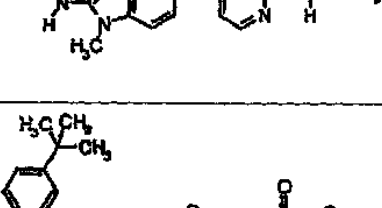
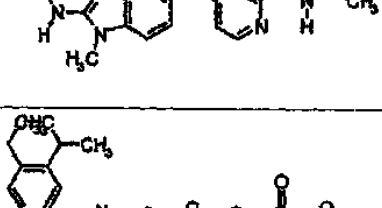
1197		4-[(2-{[3-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	579,3
1198		N-метил-4-[(1-метил-2-{[3-(2-метилпиридин-4-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	563,3
1199		4-[(2-{[3-изохинолин-4-ил-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	599,3
1200		4-[(2-{[4-хлор-3-тиен-3-илфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	573,3
1201		N-метил-4-[(1-метил-2-{[3-хинолин-3-ил-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	599,3

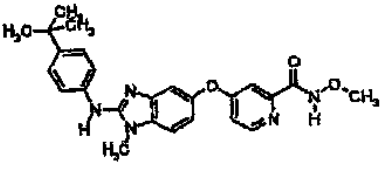
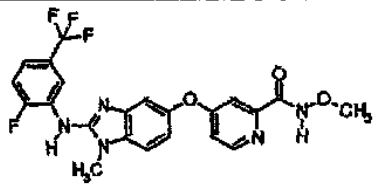
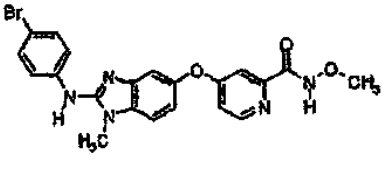
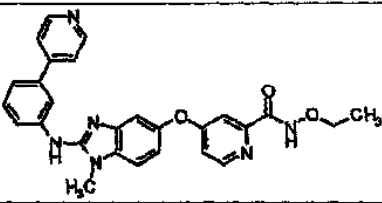
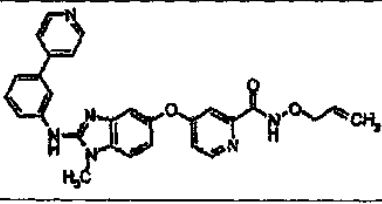
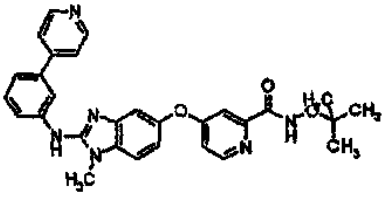
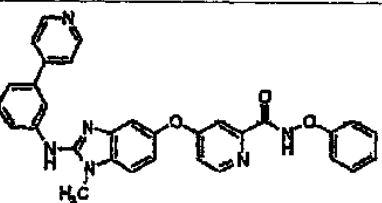
1202		N-метил-4-[(1-метил-2-[[3-(4-метилпиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	563,3
1203		4-[(2-[[3-(5-метоксипиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	579,3
1204		N-метил-4-[(1-метил-2-[[3-[5-(1H-пиррол-1-ил)пиридин-3-ил]-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	614,3
1205		4-[(2-[[3-(2,6-диметилпиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	577,3
1206		N-метил-4-[(1-метил-2-[[3-(5-метил-2-фурил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	552,2
1207		N-метил-4-[(1-метил-2-[[3-тиен-3-ил-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	554,2

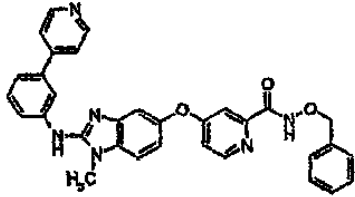
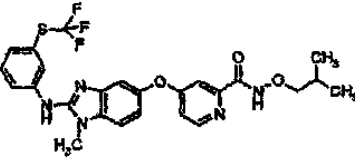
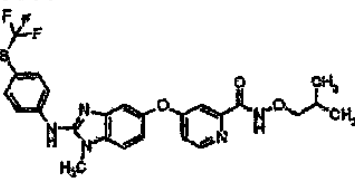
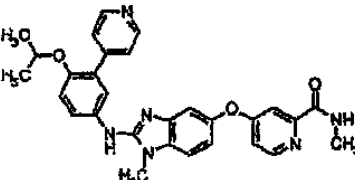
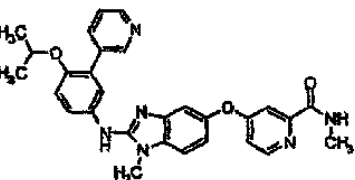
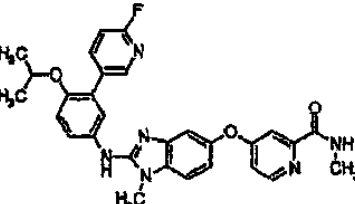
1208		N-метил-4-[(1-метил-2-[(3-тиен-2-ил-4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	554,3
1209		N-метил-4-[(1-метил-2-[(3-пиридин-3-ил-4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	549,3
1210		N-метокси-4-[(1-метил-2-[(3-[(трифторметил)тио]фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	490,1
1211		N-метокси-4-[(1-метил-2-[(3-(трифторметокси)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	474,1
1212		N-метокси-4-[(1-метил-2-[(4-(трифторметокси)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	474,1
1213		N-(аллилокси)-4-[(1-метил-2-[(3-(трифторметокси)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	500,1
1214		N-(аллилокси)-4-[(1-метил-2-[(4-(трифторметокси)фенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	500,1

1215		N-(аллилокси)-4-{{1-метил-2-({3-[(трифторметил)тио]фенил}амино)-1H-бензимидазол-5-ил}окси}пиридин-2-карбоксамид	516,1
1216		N-(аллилокси)-4-{{1-метил-2-({4-[(трифторметил)тио]фенил}амино)-1H-бензимидазол-5-ил}окси}пиридин-2-карбоксамид	516,1
1217		N-этоксид-4-{{1-метил-2-({4-(трифторметокси)фенил}амино)-1H-бензимидазол-5-ил}окси}пиридин-2-карбоксамид	488,3
1218		N-этоксид-4-{{1-метил-2-({3-[(трифторметил)тио]фенил}амино)-1H-бензимидазол-5-ил}окси}пиридин-2-карбоксамид	504,3
1219		N-этоксид-4-{{4-[(трифторметил)тио]фенил}амино)-1H-бензимидазол-5-ил}окси}пиридин-2-карбоксамид	504,2
1220		N-(трет-бутоксид)-4-{{1-метил-2-({4-[(трифторметокси)фенил}амино)-1H-бензимидазол-5-ил}окси}пиридин-2-карбоксамид	516,3
1221		N-(трет-бутоксид)-4-{{1-метил-2-({3-[(трифторметил)тио]фенил}амино)-1H-бензимидазол-5-ил}окси}пиридин-2-карбоксамид	532,3

1222		N-(трет-бутоксиг)-4- {[1-метил-2-({4- [(трифторметил)тио] фенил}амино)-1H- бензимидазол-5- ил]окси}пиридин-2- карбоксамид	532,3
1223		N-(бензилоксиг)-4- {[1-метил-2-({3- [(трифторметил)тио] фенил}амино)-1H- бензимидазол-5- ил]окси}пиридин-2- карбоксамид	566,3
1224		N-(бензилоксиг)-4- {[1-метил-2-({4- (трифторметил)тио] фенил}амино)-1H- бензимидазол-5- ил]окси}пиридин-2- карбоксамид	566,2
1225		4-{[1-метил-2-({3- [(трифторметил)тио] фенил}амино)-1H- бензимидазол-5- ил]окси}-N- феноксипиридин-2- карбоксамид	552,3
1226		4-{[1-метил-2-({4- [(трифторметил)тио] фенил}амино)-1H- бензимидазол-5- ил]окси}-N- феноксипиридин-2- карбоксамид	552,3
1227		4-({2-[(4-фтор-3- изопропилфенил) амино]-1-метил-1H- бензимидазол-5- ил]окси}-N- метоксипиридин-2- карбоксамид	450,3
1228		4-({2-[(3- циклопентилфенил) амино]-1-метил-1H- бензимидазол-5- ил]окси}-N- метоксипиридин-2- карбоксамид	458,4

1229		N-метокси-4-({1-метил-2-[(3-пиридин-4-илфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	467,3
1230		4-({2-[(3-циклопентил-4-фторфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метоксипиридин-2-карбоксамид	476,3
1231		4-[(2-({3-(2,2-дихлор-1-метилциклопропил)-4-метилфенил}амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метоксипиридин-2-карбоксамид	526,2
1232		4-({2-[(3-изопропил-4-метилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метоксипиридин-2-карбоксамид	446,3
1233		4-({2-[(3-втор-бутилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метоксипиридин-2-карбоксамид	446,3
1234		4-({2-[(3-трет-бутилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метоксипиридин-2-карбоксамид	446,3
1235		4-({2-[(4-этил-3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метоксипиридин-2-карбоксамид	460,4

1236		4-((2-((4-трет-бутилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метоксипиридин-2-карбоксамид	446,3
1237		4-((2-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метоксипиридин-2-карбоксамид	476,2
1238		4-((2-((4-бромфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метоксипиридин-2-карбоксамид	468,2
1239		N-этокси-4-((1-метил-2-((3-пиридин-4-илфенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	481,4
1240		N-(аллилокси)-4-((1-метил-2-((3-пиридин-4-илфенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	493,3
1241		N-(трет-бутокси)-4-((1-метил-2-((3-пиридин-4-илфенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	509,4
1242		4-((1-метил-2-((3-пиридин-4-илфенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-феноксипиридин-2-карбоксамид	529,3

1243		N-(бензилокси)-4-({1-метил-2-[(3-пиридин-4-илфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	543,3
1244		N-изобутоксн-4-({1-метил-2-[(3-(трифторметил)тио]фенил)амино}-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	532,1
1245		N-изобутоксн-4-({1-метил-2-[(4-(трифторметил)тио]фенил)амино}-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	532,1
1246		4-({2-[(4-изопропокси-3-пиридин-4-ил-фенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	509,4
1247		4-({2-[(4-изопропокси-3-пиридин-3-ил-фенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	509,4
1248		4-[(2-{[3-(6-фторпиридин-3-ил)-4-изопропоксифенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	527,4

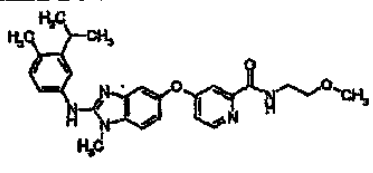
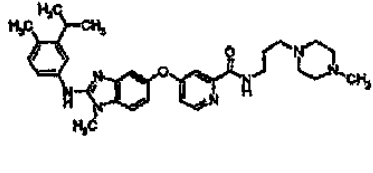
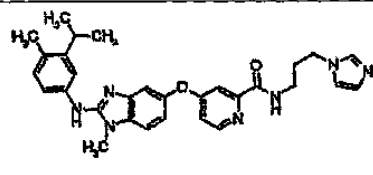
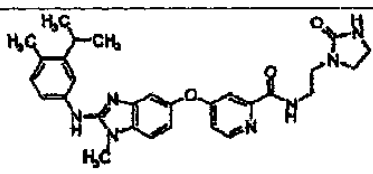
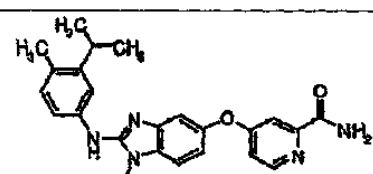
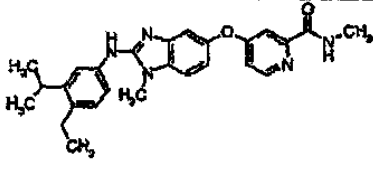
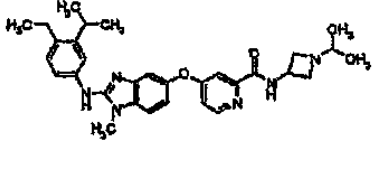
1249		4-((2-((4-изопропокси-3-хинолин-3-илфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	559,4
1250		4-((2-((4-изопропокси-3-тиен-2-илфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	514,3
1251		4-((2-((4-изопропокси-3-тиен-3-илфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	514,3
1252		4-((2-((4-изопропокси-3-(4-метилпиридин-3-ил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	523,4
1253		4-((2-((4-изопропокси-3-(5-метокси-пиридин-3-ил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	539,4
1254		4-((2-((4-изопропокси-3-(6-метокси-пиридин-3-ил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	539,5

1255		4-((2-((3-циклопентил-4-метилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	486,6
1256		4-((2-((3-циклопентил-4-метилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-{2-[(метилсульфонил)амино]-этил}пиридин-2-карбоксамид	563,7
1257		4-((2-((3-циклопентил-4-метилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	442,5
1258		4-((2-((3-циклопентил-4-метилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	456,5
1259		4-((2-((3-циклопентил-4-метилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(1-изопропилазетидин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид	539,7
1260		4-((2-((3-циклопентил-4-фторфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	490,5

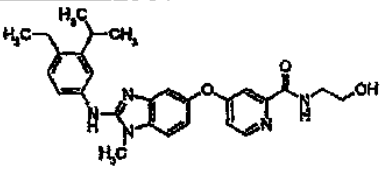
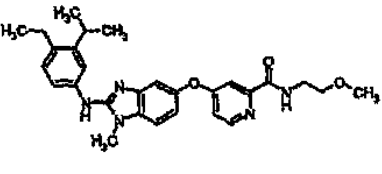
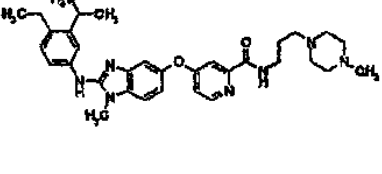
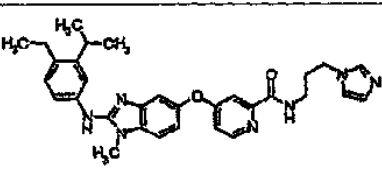
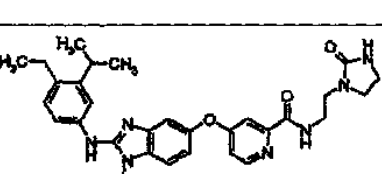
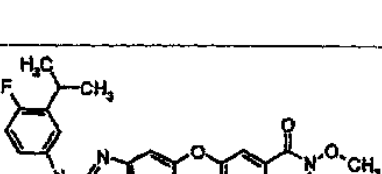
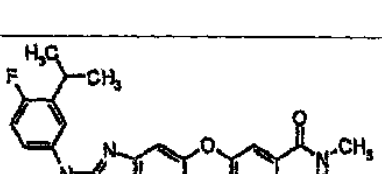
1261		4-((2-[(3- циклопентил-4- фторфенил)амино]-1- метил-1Н- бензимидазол-5- ил)окси)-N-{2- [(изопропилсульфонил) амино]этил}пиридин- 2-карбоксамид	595,7
1262		4-((2-[(3- циклопентил-4- фторфенил)амино]-1- метил-1Н- бензимидазол-5- ил)окси)-N- метилпиридин-2- карбоксамид	460,5
1263		4-((2-[(3- циклопентил-4- фторфенил)амино]-1- метил-1Н- бензимидазол-5- ил)окси)-N-(1- изопропилазетидин-3- ил)пиридин-2- карбоксамид	543,7
1264		4-((2-[(3- циклопентил-4- фторфенил)амино]-1- метил-1Н- бензимидазол-5- ил)окси)-N-[3-(2- оксопирролидин-1- ил)пропил]пиридин-2- карбоксамид	571,7
1265		4-((2-[(3- циклопентил-4- фторфенил)амино]-1- метил-1Н- бензимидазол-5- ил)окси)-N-{2- [(метилсульфонил) амино]этил}пиридин- 2-карбоксамид	567,7

1266		4-((2-((3-циклопентил-4-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-((1-метил-1Н-имидазол-5-ил)сульфонил)амино)этил)пиридин-2-карбоксамид	633,7
1267		4-((2-((3-циклопентил-4-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид	571,7
1268		4-((2-((3-циклопентил-4-фторфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	446,5
1269		4-((2-((3-изопропил-4-метилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	430,5
1270		N-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4-((2-((3-изопропил-4-метилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	513,7
1271		4-((2-((3-изопропил-4-метилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	541,7

1272		4-({2-[(3-изопропил-4-метилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	513,7
1273		4-({2-[(3-изопропил-4-метилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	542,7
1274		4-({2-[(3-изопропил-4-метилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	529,7
1275		N-[2-(ацетиламино)этил]-4-({2-[(3-изопропил-4-метилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	501,6
1276		4-({2-[(3-изопропил-4-метилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-{2-[(изопропилсульфонил)амино]этил}пиридин-2-карбоксамид	565,7
1277		N-(2-гидроксиэтил)-4-({2-[(3-изопропил-4-метилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	460,5

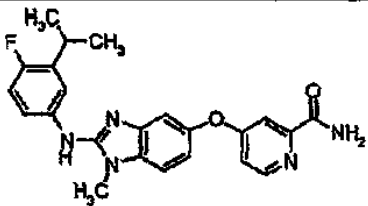
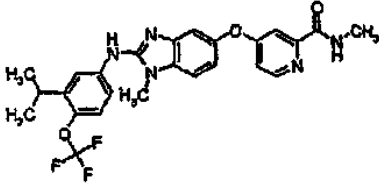
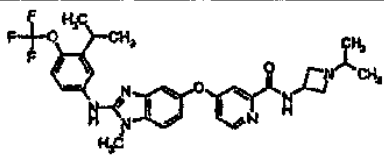
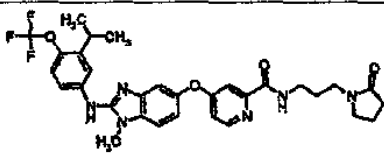
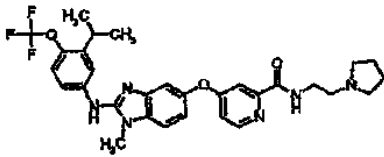
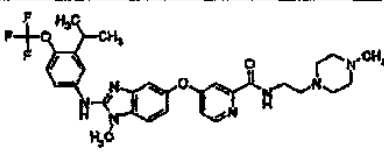
1278		4-({2-[(3-изопропил-4-метилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-(2-метоксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	474, 6
1279		4-({2-[(3-изопропил-4-метилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-N-ил}окси)-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	556, 7
1280		N-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]-4-({2-[(3-изопропил-4-метилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	524, 6
1281		4-({2-[(3-изопропил-4-метилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-[2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	528, 6
1282		4-({2-[(3-изопропил-4-метилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	416, 5
1283		4-({2-[(4-этил-3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	444, 5
1284		4-({2-[(4-этил-3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}окси)-N-(1-изопропилазетидин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид	527, 7

1285		4-((2-[(4-этил-3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[3-(2-оксопирролидин-1ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	555,7
1286		4-((2-[(4-этил-3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	527,7
1287		4-((2-[(4-этил-3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	556,7
1288		4-((2-[(4-этил-3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	543,7
1289		N-[2-(ацетиламино)этил]-4-((2-[(4-этил-3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	515,6
1290		4-((2-[(4-этил-3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-{2-[(изопропилсульфонил)амино]этил}пиридин-2-карбоксамид	579,7

1291		4-((2-((4-этил-3-изопропилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	474,6
1292		4-((2-((4-этил-3-изопропилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-метоксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	488,6
1293		4-((2-((4-этил-3-изопропилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	570,8
1294		4-((2-((4-этил-3-изопропилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	538,7
1295		4-((2-((4-этил-3-изопропилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	542,7
1296		4-((2-((4-фтор-3-изопропилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метоксипиридин-2-карбоксамид	450,5
1297		4-((2-((4-фтор-3-изопропилфенил)амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	434,5

1298		4-({2-[(4-фтор-3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид	545,7
1299		4-({2-[(4-фтор-3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-(1-изопропилазетидин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид	517,6
1300		4-({2-[(4-фтор-3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	545,6
1301		4-({2-[(4-фтор-3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	517,6
1302		4-({2-[(4-фтор-3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	546,7
1303		4-({2-[(4-фтор-3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-(2-морфолин-4-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	533,6

1304		4-((2-((4-фтор-3-изопропилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-((2-((изопропилсульфонил)амино)этил)пиридин-2-карбоксамид	569,7
1305		4-((2-((4-фтор-3-изопропилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	464,5
1306		4-((2-((4-фтор-3-изопропилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(2-метоксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	478,5
1307		4-((2-((4-фтор-3-изопропилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	560,7
1308		4-((2-((4-фтор-3-изопропилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[3-(1Н-имидазол-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	528,6
1309		4-((2-((4-фтор-3-изопропилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	532,6

1310		4-((2-[(4-фтор-3-изопропилфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	420,5
1311		4-[(2-([3-изопропил-4-(трифторметокси)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	500,5
1312		N-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4-[(2-([3-изопропил-4-(трифторметокси)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	583,6
1313		4-[(2-([3-изопропил-4-(трифторметокси)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	611,6
1314		4-[(2-1[3-изопропил-4-(трифторметокси)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-2-карбоксамид	583,6
1315		4-[(2-([3-изопропил-4-(трифторметокси)фенил]амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	612,7

1316		N-[2-(ацетиламино)этил]-4-[(2-([3-изопропил-4-(трифторметокси)фенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	571,6
1317		4-[(2-[(изопропилсульфонил)амино]этил)-4-[(2-([3-изопропил-4-(трифторметокси)фенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	635,7
1318		N-(2-гидроксиэтил)-4-[(2-([3-изопропил-4-(трифторметокси)фенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	530,5
1319		4-[(2-([3-изопропил-4-(трифторметокси)фенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(2-метоксиэтил)пиридин-2-карбоксамид	544,5
1320		4-[(2-([3-изопропил-4-(трифторметокси)фенил]амино)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]пиридин-2-карбоксамид	626,7

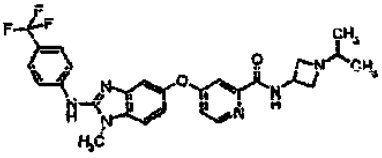
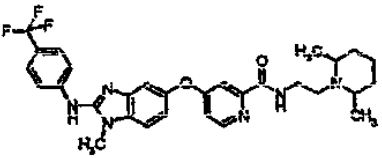
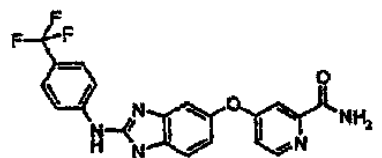
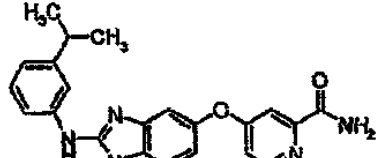
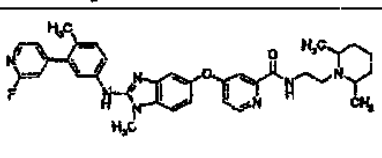
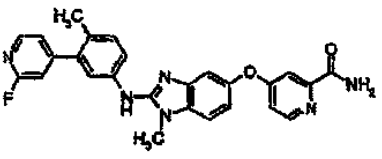
1321		4-[(2-({3-изопропил-4-(трифторметокси)фенил)амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	598,6
1322		4-[(2-({3-(2-метоксипиридин-4-ил)-4-метилфенил)амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	495,6
1323		4-[(2-({3-изопропилфенил)амино}-1,3-бензоксазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	403,5
1324		N-метил-4-[(2-({4-метил-3-пиридин-3-илфенил)амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	451,5
1325		4-[(6-метокси-1-метил-2-[(4-метил-3-пиридин-3-илфенил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	495,6
1326		4-[(2-({3-[2-(этиламино)пиридин-4-ил]-4-метилфенил)амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	508,6

1327		4-[(2-({3-(2-фторпиридин-3-ил)-4-метилфенил}амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	483,5
1328		4-[(2-({3-(2-фторпиридин-3-ил)-4-метилфенил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	469,5
1329		4-[(2-({3-(2-фторпиридин-3-ил)-4-метилфенил}амино)-6-метокси-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	513,5
1330		N-метил-4-[(2-({3-(2-пирролидин-1-илэтил)фенил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	457,5
1331		4-[(6-метокси-1-метил-2-({3-(2-пирролидин-1-илэтил)фенил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	501,6
1332		N-метил-4-[(2-({3-(2-морфолин-4-илэтил)фенил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	473,5
1333		N-метил-4-[(1-метил-2-({3-(2-морфолин-4-илэтил)фенил}амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	487,6

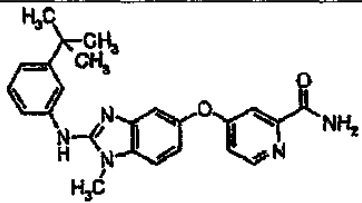
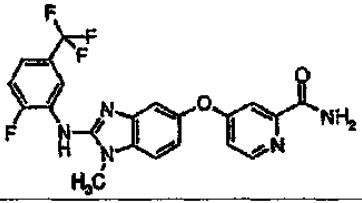
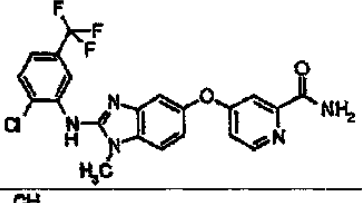
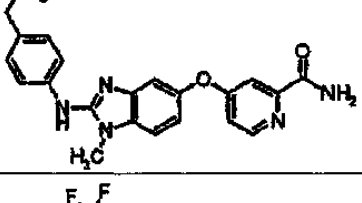
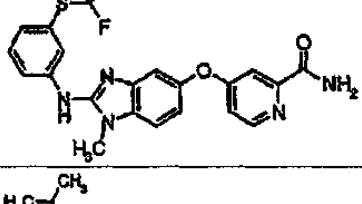
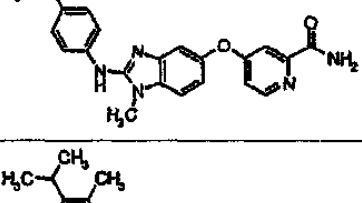
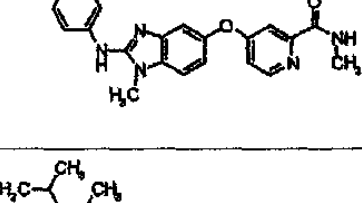
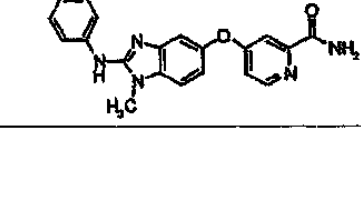
1334		4-[(6-метокси-1-метил-2-{[3-(2-морфолин-4-илэтил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	517,6
1335		N-метил-4-[(2-{[3-(2-пиперидин-1-илэтил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	471,6
1336		N-метил-4-[(1-метил-2-{[3-(2-пиперидин-1-илэтил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	485,6
1337		4-[(6-метокси-1-метил-2-{[3-(2-пиперидин-1-илэтил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	515,6
1338		N-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4-[(1-метил-2-{[3-(пиридин-4-илфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	534,6
1339		N-(1-метилпиперидин-4-ил)-4-[(1-метил-2-{[3-(пиридин-4-илфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	534,6
1340		N-[2-(2,6-диметилпиперидин-1-ил)этил]-4-[(1-метил-2-{[3-(пиридин-4-илфенил)амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	576,7

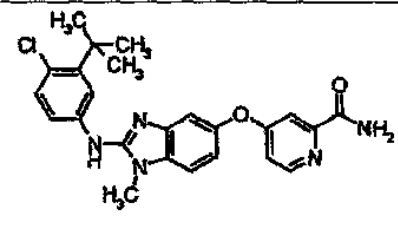
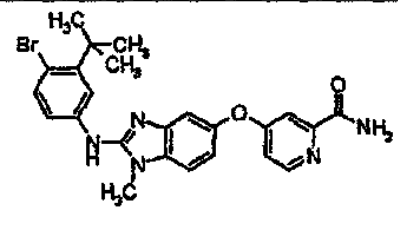
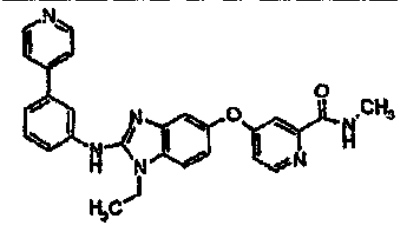
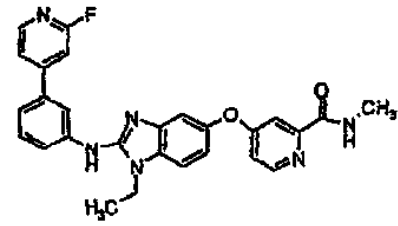
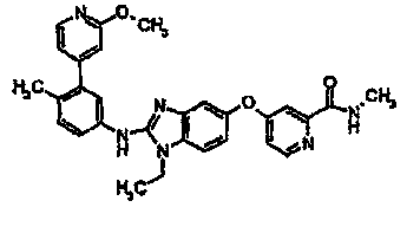
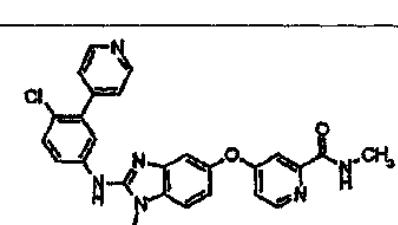
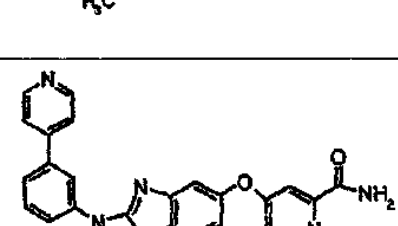
1341		4-((2-((3-трет-бутилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид	513,7
1342		4-((2-((3-трет-бутилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(2,6-диметилпиперидин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	555,7
1343		4-((2-((3-трет-бутилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид	541,7
1344		N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-4-((1-метил-2-((3-пиридин-4-ил)фенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	562,7
1345		4-((2-((4-фтор-3-пирролидин-1-ил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	461,5
1346		N-метил-4-((1-метил-2-((3-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)фенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	454,5

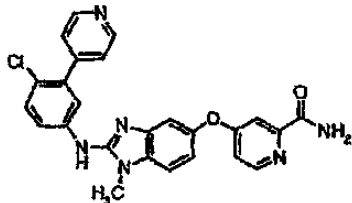
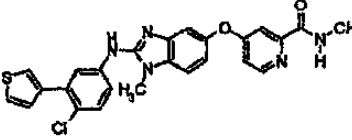
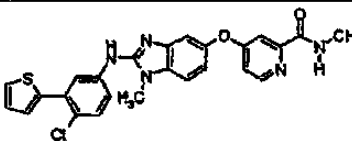
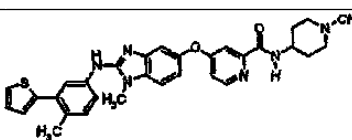
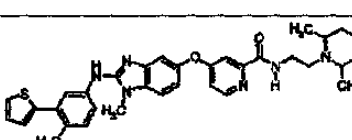
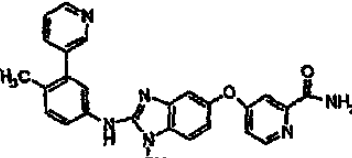
1347		4-((2-((3-бром-4-трет-бутилфенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	509,4
1348		N-метил-4-((-метил-2-[[3-1H-пиразол-3-ил]фенил]амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	440,5
1349		4-((2-((4-бром-3-трет-бутилфенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	509,4
1350		4-((2-((4-бромфенил)амино)-1H-бензимидазол-5-ил)окси)-N-[2-(2,6-диметилпиперидин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	578,5
1351		N-(1-метилпиперидин-4-ил)-4-[(1-метил-2-[[4-(трифторметил)фенил]амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	525,5
1352		N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-4-[(1-метил-2-[[4-(трифторметил)фенил]амино]-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	553,6

1353		N-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4-[(1-метил-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	525,5
1354		N-[2-(2,6-диметилпиперидин-1-ил)этил]-4-[(1-метил-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	567,6
1355		4-[(1-метил-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	428,4
1356		4-[(2-{[3-изопропилфенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	402,5
1357		N-[2-(2,6-диметилпиперидин-1-ил)этил]-4-[(2-{[3-(2-фторпиридин-4-ил)-4-метилфенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	608,7
1358		4-[(2-{[3-(2-фторпиридин-4-ил)-4-метилфенил]амино}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	469,5

1359		4-[(2-{[4-хлор-3-(2-фторпиридин-3-ил)фенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	503,9
1360		N-метил-4-[(1-метил-2-{[3-пиридин-3-ил-4-(трифторметокси)фенил]амино}-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]пиридин-2-карбоксамид	535,5
1361		4-[(2-{[3-(ацетиламино)-4-хлорфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	465,9
1362		4-[(2-{[4-бром-3-трет-бутилфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-1-изопропилазетидин-3-ил)пиридин-2-карбоксамид	592,6
1363		4-[(2-{[4-бром-3-трет-бутилфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид	592,6
1364		4-[(2-{[4-бром-3-трет-бутилфенил]амино}-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-[2-(2,6-диметилпиперидин-1-ил)этил]пиридин-2-карбоксамид	634,6

1365		4-((2-((3-трет-бутилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	416,5
1366		4-((2-((2-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	446,4
1367		4-((2-((2-хлор-5-(трифторметил)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	462,8
1368		4-((2-((4-этилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	388,4
1369		4-((1-метил-2-((3-(трифторметил)тио)фенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	460,5
1370		4-((2-((4-изопропилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	402,5
1371		4-((2-((4-изопропил-3-метилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	430,5
1372		4-((2-((4-изопропил-3-метилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	416,5

1373		4-((2-((3-трет-бутил-4-хлорфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	450,9
1374		4-((2-((4-бром-3-трет-бутилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	495,4
1375		4-((1-этил-2-((3-пиридин-4-илфенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	465,5
1376		4-((1-этил-2-((3-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	483,5
1377		4-((1-этил-2-((3-(2-метоксипиридин-4-ил)-4-метилфенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	509,6
1378		4-((2-((4-хлор-3-пиридин-4-илфенил)амино)-1-этил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	500,0
1379		4-((1-метил-2-((3-пиридин-4-илфенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	437,5

1380		4-((2-((4-хлор-3-пиридин-4-илфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	471,9
1381		4-((2-((4-хлор-3-тиен-3-илфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	491,0
1382		4-((2-((4-хлор-3-тиен-2-илфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	491,0
1383		4-((1-метил-2-((4-метил-3-тиен-2-илфенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид	553,7
1384		N-[2-(2,6-диметилпиперидин-1-ил)этил]-4-((1-метил-2-((4-метил-3-тиен-2-илфенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	595,8
1385		4-((1-метил-2-((4-метил-3-пиридин-3-илфенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	451,5

1386		4-((2-((4-хлор-3-тиен-2-илфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	477,0
1387		4-((2-((3-(2-метоксипиридин-4-ил)-4-метилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	481,5
1388		4-((1-метил-2-((4-метил-3-тиен-2-илфенил)амино)-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	456,5
1389		4-((2-((4-бром-2-(трифторметокси)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	523,3
1390		4-((2-((3-этилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	388,4
1391		N-1Н-имидазол-2-ил-4-((2-((3-изопропилфенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)пиридин-2-карбоксамид	468,3
1392		4-((2-((4-хлор-2-(трифторметокси)фенил)амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	492,2

1393		4-[(2-({3-(3-фурил)-4-метилфенил}амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	454,3
1394		N-метил-4-({1-метил-2-[(4-метил-3-тетрагидрофуран-3-илфенил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	458,3
1395		N-метил-4-({1-метил-2-[(4-метил-3-тетрагидрофуран-2-илфенил)амино]-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)пиридин-2-карбоксамид	458,3
1396		4-[(2-({3-(2-фурил)-4-метилфенил}амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	454,3
1397		4-[(2-({4-хлор-3-(3-фурил)фенил}амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	474,3
1398		4-[(2-({4-фтор-3-(3-фурил)фенил}амино)-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)окси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	458,3
1399		4-({2-[(4-фтор-3-тетрагидрофуран-3-илфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	462,3
1400		4-({2-[(4-фтор-3-тетрагидрофуран-2-илфенил)амино]-1-метил-1Н-бензимидазол-5-ил}окси)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	462,3

Пример 1401. Фильтрационный анализ Raf/Mek.

Буферы

Буфер для анализа: 50 mM Tris, pH 7,5, 15 mM MgCl₂, 0,1 mM EDTA, 1 mM DTT.

Буфер для промывки: 25 mM Hepes, pH 7,4, 50 mM пирогосфата натрия, 500 mM NaCl.

Стоп-реагент: 30 mM EDTA.

Материалы

Raf, активная:	Upstate Biotech #14-352
Mek, неактивная:	Upstate Biotech #14-205
³³ P-АТФ:	NEN Perkin Elmer #NEG 602h
96-луночные планшеты для анализа	Falcon полипропиленовые планшеты с U-формой дна #35-1190
Фильтрующее устройство	Millipore #MAVM 096OR
96-луночные фильтрационные планшеты	Millipore Immobilon 1 #MAIP NOB
Сцинтилляционная жидкость	Wallac OptiPhase "SuperMix" #1200-439
	Условия анализа

Raf приблизительно 120 пМ

Mek приблизительно 60 нМ

³³P-АТФ 100 нМ

Время реакции 45-60 мин при комнатной температуре.

Протокол анализа

Raf и Mek объединяли при 2X конечной концентрации в буфере для анализа (50 mM Tris, pH 7,5, 15 mM MgCl₂, 0,1 mM EDTA и 1 mM DTT) и распределяли из расчета 15 мкл на лунку в полипропиленовых планшетах для анализа (Falcon полипропиленовые планшеты с U-формой дна #35-1190). Фоновые уровни определяли в лунках, содержащих Mek и ДМСО в отсутствие Raf.

В лунки, содержащие Raf/Mek, добавляли 3 мкл 10× тестируемого соединения ингибитора raf-киназы, разведенного в 100% ДМСО. Реакцию активации raf-киназы начинали добавлением 12 мкл на лунку 2,5× ³³P-АТФ, разведенной в буфере для анализа. Через 45-60 мин реакции останавливали добавлением 70 мкл стоп-реагента (30 mM EDTA). Фильтрационные планшеты предварительно увлажняли в течение 5 мин 70%-ным этанолом, и затем ополаскивали путем фильтрования с использованием буфера для промывки. Образцы (90 мкл) из реакционных лунок затем переносили на фильтрационные планшеты. Фильтрационные планшеты промывали 6× буфером для промывки с использованием фильтрационного устройства Millipore. Планшеты сушили и добавляли 100 мкл сцинтилляционной жидкости (Wallac OptiPhase "SuperMix" #1200-439). Затем определяли число импульсов в минуту с использованием ридера Wallac Microbeta 1450.

Пример 1402.

Анализ 2. Биотинилированный Raf-скрининг.

Активность различных изоформ Raf серин/треонин киназ может быть измерена путем обеспечения АТФ, МЕК субстрата и анализа переноса фосфатного фрагмента к МЕК остатку. Рекombинантные изоформы Raf были получены очисткой из клеток насекомых sf9, инфицированных рекombинантным бакуловирусным вектором экспрессии Raf человека.

Рекombинантная неактивная МЕК киназа экспрессировалась в E. Coli и была мечена биотином после очистки. Для каждого анализа тестируемые соединения серийно разводили в ДМСО, затем смешивали с Raf (0,50 нМ) и неактивной биотин-МЕК киназой в реакционном буфере плюс АТФ (1 пМ). Реакции впоследствии инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре и останавливали добавлением 0,5 M EDTA. Реакционную смесь после остановки реакции переносили в покрытый нейтрадавином планшет (Pierce) и инкубировали в течение 1 ч. Фосфорилированный продукт измеряли с использованием время-разрешающей флуоресцентной системы DELFIA (Wallac), с использованием кроличьего анти-p-MEK (Cell Signaling) в качестве первичного антитела и меченого европием антитела против кроличьего антитела в качестве вторичного антитела. Концентрацию каждого соединения, необходимую для 50%-ного ингибирования (IC₅₀), рассчитывали методом нелинейной регрессии с использованием программного обеспечения для анализа данных XL Fit.

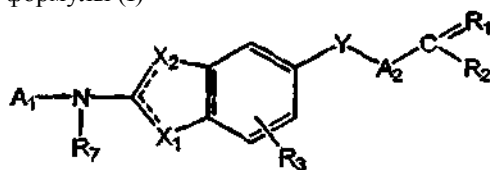
С использованием способов примеров 1116 или 1117, было показано, что соединения примеров 1-1094 обладают ингибирующей активностью в отношении raf-киназы при IC₅₀ менее чем 5 мкМ.

Хотя были проиллюстрированы и описаны предпочтительные варианты осуществления изобретения, очевидно, что могут быть сделаны различные изменения, не отступая от сути и объема изобретения.

Варианты осуществления изобретения, в которых заявлены ограничивающие свойства и преимущества, определены следующим образом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

где пунктирная линия представляет собой простую или двойную связь;

X₁ и X₂ независимо выбраны из =N-, -NR₄-, -O- или -S- при условии, что если X₁ представляет собой -NR₄-, -O- или -S-, то X₂ представляет собой =N-, или если X₂ представляет собой -NR₄-, -O- или -S-, то X₁ представляет собой =N-, и оба X₁ и X₂ не представляют собой =N-;

Y представляет собой O;

A₁ представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₁₄арил;

A₂ представляет собой замещенный или незамещенный пиридил;

R₁ представляет собой O и R₂ представляет собой NR₅R₆; или R₁ вместе с R₂ образуют замещенную или незамещенную C₃-C₈гетероциклоалкильную или C₃-C₁₄гетероарильную группу;

R₃ представляет собой водород или C₁-C₆алкокси;

R₄ представляет собой водород или C₁-C₁₂алкил;

R₅ и R₆ независимо выбраны из водорода и замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, C₁-C₁₂алкоксиC₁-C₁₂алкила, аминоC₁-C₁₂алкила, амидоC₁-C₁₂алкила, C₁-C₁₂ацила, C₃-C₈циклоалкила, C₃-C₈гетероциклоалкила, C₃-C₁₄арила, C₃-C₁₄гетероарила и C₃-C₁₄гетероарилC₁-C₁₂алкила; или

R₅ и R₆ вместе образуют замещенный или незамещенный C₃-C₈гетероцикл или C₃-C₁₄гетероарил;

где замещенные группы замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксила, нитро, amino, имино, циано, галогена, тио, сульфонил, тиоамидо, амидино, имидино, оксо, оксамидино, метоксамидино, гуанидино, сульфониамидо, карбоксила, формила, C₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкиламино, галогенC₁-C₆алкиламино, C₁-C₆алкокси, галогенC₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкоксиалкила, C₁-C₁₂алкилкарбонила, аминокарбонила, C₃-C₁₄арилкарбонила, C₃-C₁₄арилC₁-C₁₂алкилкарбонила, C₃-C₁₄гетероарилкарбонила, C₃-C₁₄гетероарилC₁-C₁₂алкилкарбонила, C₁-C₁₂алкилтио, аминоC₁-C₁₂алкила, цианоC₁-C₁₂алкила и C₃-C₁₄арила;

где гетероатомы, в случае присутствия, выбирают из N, O и S;

R₇ представляет собой C₁-C₆алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство.

2. Соединение по п.1, где X₁ представляет собой NR₄, O или S и X₂ представляет собой =N-; или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство.

3. Соединение по п.1, где X₁ представляет собой NR₄.

4. Соединение по п.1, где X₂ представляет собой NR₄.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R₄ представляет собой водород.

6. Соединение по любому из пп.1-4, где R₄ представляет собой метил.

7. Соединение по пп.1, 2, 3, 4, 5 или 6, где A₁ выбирают из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила, пиридила, пиримидинила, гетероциклокарбонилфенила, гетероциклофенила, гетероциклоалкилфенила, хлорфенила, фторфенила, бромфенила, йодфенила, дигалогенфенила, нитрофенила, 4-бромфенила, 4-хлорфенила, алкилбензоата, алкоксифенила, диалкоксифенила, диалкилфенила, триалкилфенила, тиофена, тиофен-2-карбоксилата, алкилтиофенила, трифторметилфенила, ацетилфенила, сульфамойлфенила, бифенила, циклогексилфенила, фенилоксифенила, диалкиламинофенила, алкилбромфенила, алкилхлорфенила, алкилфторфенила, трифторметилхлорфенила, трифторметилбромфенила, инденила, 2,3-дигидроинденила, тетралинила, трифторфенила, (трифторметил)тиофенила, алкоксибифенила, индолила, 2,3-дигидроиндолила, 1-ацетил-2,3-дигидроиндолила, гидроксифенила, гидроксипалкилфенила, 4-амино(имино)метилфенила, изоксазолила, индазолила, имидазолила, бензимидазолила, имидазолилфенила, фенилимидазолила, фталамидо, нафтила, бензофенона, анилинила, анизолила, хинолинила, хинолинонила, пиримидин-5-илфенила, хинолидинилфенила, фурилла, фурилфенила, пирролидин-4-илпиримидинила, 4-дiazepan-1-ила и (1,4'-биперидин-1'-илкарбонил)фенила.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где R₅ представляет собой водород и R₆ выбирают из водорода и замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, C₁-C₁₂алкоксиC₁-C₁₂алкила, аминоC₁-C₁₂алкила, амидоC₁-C₁₂алкила, ацила, C₃-C₆циклоалкила, C₃-C₈гетероциклоалкила, C₃-C₁₄арила, C₃-C₁₄гетероарила и C₃-C₁₄гетероарилC₁-C₁₂алкила.

9. Соединение по любому из пп.1-7, где R₁ вместе с R₂ образуют замещенную или незамещенную C₃-C₈гетероциклоалкильную или C₃-C₁₄гетероарильную группу.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где R₃ представляет собой водород.

11. Соединение по любому из пп.1-10, где R_3 представляет собой C_1 - C_6 алкокси.
12. Соединение по п.11, где R_3 представляет собой метокси.
13. Соединение по любому из пп.1-12, где R_4 представляет собой C_1 - C_6 алкил.
14. Соединение по п.13, где R_4 представляет собой метил.
15. Соединение по любому из пп.1-8, где R_5 представляет собой H и R_6 представляет собой метил.
16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-15 в количестве, эффективном для ингибирования активности Raf-киназы у человека или животного при введении вместе с фармацевтически приемлемым носителем.
17. Композиция по п.16, дополнительно содержащая по меньшей мере один дополнительный агент для лечения рака.
18. Композиция по п.17, в которой по меньшей мере один дополнительный агент для лечения рака выбран из иринотекана, топотекана, гемцитабина, 5-фторурацила, лейковорина, карбоплатина, цисплатина, таксанов, тезацитабина, циклофосфамида, алколоидов винка, иматиниба, антрациклинов, ритуксимаба и трастузумаба.
19. Способ ингибирования активности Raf-киназы у человека или животного, включающий введение человеку или животному композиции, содержащей соединение по любому из пп.1-15 в количестве, эффективном для ингибирования активности Raf-киназы у человека или животного.
20. Способ лечения ракового заболевания, опосредованного Ras/митоген-активируемым протеинкиназным сигнальным путем, у человека или животного, включающий введение человеку или животному композиции, содержащей соединение по любому из пп.1-15 в количестве, эффективном для ингибирования активности Raf-киназы у человека или животного.
21. Способ лечения гормонально зависимого ракового заболевания, опосредованного Ras/митоген-активируемым протеинкиназным сигнальным путем, у человека или животного, включающий введение человеку или животному композиции, содержащей соединение по любому из пп.1-15 в количестве, эффективном для ингибирования активности Raf-киназы у человека или животного.
22. Способ по п.21, где гормонально зависимый рак представляет собой рак молочной железы или рак предстательной железы.
23. Способ лечения гематологического ракового заболевания, опосредованного Ras/митоген-активируемым протеинкиназным сигнальным путем, у человека или животного, включающий введение человеку или животному композиции, содержащей соединение по любому из пп.1-15 в количестве, эффективном для ингибирования активности Raf-киназы у человека или животного.
24. Способ по любому из пп.20-23, дополнительно включающий введение человеку или животному по меньшей мере одного дополнительного агента для лечения рака.
25. Способ по п.24, в котором по меньшей мере один дополнительный агент для лечения рака выбран из иринотекана, топотекана, гемцитабина, 5-фторурацила, лейковорина, карбоплатина, цисплатина, таксанов, тезацитабина, циклофосфамида, алколоидов винка, иматиниба, антрациклинов, ритуксимаба и трастузумаба.
26. Применение соединения по любому из пп.1-15 для лечения рака, опосредованного Ras/митоген-активируемым протеинкиназным сигнальным путем.
27. Применение соединения по любому из пп.1-15 для получения лекарственного средства для ингибирования активности Raf-киназы у человека или животного.
28. Применение соединения по любому из пп.1-15 для получения лекарственного средства для лечения рака, опосредованного Ras/митоген-активируемым протеинкиназным сигнальным путем, у человека или животного.
29. Применение по п.28, где лечение дополнительно включает введение человеку или животному по меньшей мере одного дополнительного агента для лечения рака.
30. Применение по п.29, в котором по меньшей мере один дополнительный агент для лечения рака выбран из иринотекана, топотекана, гемцитабина, 5-фторурацила, лейковорина, карбоплатина, цисплатина, таксанов, тезацитабина, циклофосфамида, алколоидов винка, иматиниба, антрациклинов, ритуксимаба и трастузумаба.
31. Применение по любому из пп.28-30, где рак представляет собой гормонально зависимое раковое заболевание.
32. Применение по п.31, где гормонально зависимый рак представляет собой рак молочной железы или рак предстательной железы.
33. Применение по любому из пп.28-30, где рак представляет собой гематологическое раковое заболевание.

