



(12) PATENT

(19) NO

(11) 330563

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

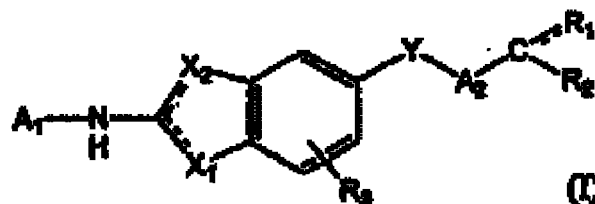
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 451/14 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20044617	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.03.31 PCT/US2003/10117
(22)	Inng.dag	2004.10.26	(85)	Videreføringsdag	2004.10.26
(24)	Løpedag	2003.03.31	(30)	Prioritet	2002.03.29, US, 369066
(41)	Alm.tilgj	2004.12.28			
(45)	Meddelt	2011.05.16			
(73)	Innehaver	Novartis Vaccines and Diagnostics Inc, 4560 Horton Street, US-CA94608 EMERYVILLE, USA Paul A Renhowe, 262 Stetson Drive, US-CA94506 DANVILLE, USA Savithri Ramurthy, 1151 Maggie Lane, US-CA94597 WALNUT CREEK, USA Payman Amir, 1025 Lizann Drive, US-CA94549 LAFAYETTE, USA Barry Haskell Levine, 1142 Brown Avenue, US-CA94549 LAFAYETTE, USA Daniel J Poon, 415 Lagunitas Avenue, Apt. 103, US-CA94610 OAKLAND, USA Sharadha Subramanian, 1061 Harness Cir #30, US-CA94583 SAN RAMON, USA Leonard Sung, 118 Amherst Court, US-CA92612 IRVINE, USA Wendy Fantl, 35 Hancock Street, US-CA94114 SAN FRANCISCO, USA			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vik, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Substituerte benzazoler og deres anvendelse som medikament samt farmasøytiske sammensetninger
(56)	Anførte publikasjoner	WO 01/66539 A1
(57)	Sammendrag	

Nye substituerte benzazolforbindelser med formel (I), sammensetninger og fremgangsmåter for inhibering av Raf-kinase aktivitet hos et menneske eller dyresubjekt er tilveiebrakt. De nye forbindelsene av sammensetningene kan anvendes alene eller i kombinasjon med minst ett ytterligere middel for behandling av en Raf-kinaseformidlet forstyrrelse, slik som cancer.



OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse angår nye substituerte benzazolliknende forbindelser og farmasøytisk akseptable salter eller estere derav; sammensetninger av de nye forbindelsene i kombinasjon med farmasøytisk akseptable bærere; samt nevnte nye
 5 forbindelser for bruk som medikament, for eksempel for bruk ved behandling av en cancerlidelse slik som hematologisk cancerlidelse, brystcancer eller prostatacancer.

OPPFINNELSENES BAKGRUNN

Raf serin/treonin-kinaser er essensielle komponenter ved Ras/mitogenaktivert
 10 proteinkinase (MAPK) signaleringsmodulen som kontrollerer et kompleks transkripsjonsprogram som respons på ekstern cellulær stimuli. Raf-gener koder for høykonserverte serin-treoninspesifikke proteinkinaser som er kjente for å binde til ras-onkogenet. De er del av en signaltransduksjonsvei som antas å bestå av reseptortyrosinkinaser, p21 ras, Raf-proteinkinaser, Mek1 (ERK aktivator eller
 15 MAPKK)-kinaser og ERK (MAPK) kinaser, som i siste instans fosforylerer transkripsjonsfaktorer. I denne tilførselsvei aktiveres Raf-kinaser ved Ras og fosforylat og aktiverer to isoformer av mitogenaktivert proteinkinase-kinase (kalt Mek1 og Mek2), som er doble, spesifikke treonin/tyrosin kinaser. Begge Mek-isoformene aktiverer mitogenaktiverede kinaser 1 og kinaser 2 (MAPK, også benevnt ekstracellulær ligand
 20 regulert kinase 1 og 2 eller Erk1 og Erk2). MAPK'ene fosforylerer mange substrater inkludert transkripsjonsfaktorer, og ved å gjøre dette settes deres transkripsjonale program opp. Raf-kinasedeltakelse i Ras/MAPK-veien influerer og regulerer mange cellulære funksjoner, som proliferasjon, differensiering, overlevelse, onkogentransformasjon og apoptose.

25 Både Raf's essensielle rolle og posisjon i mange signaleringsveier er demonstrert fra studier ved anvendelse av avregulerte og dominante inhibitor Raf-mutanter i pattedyrceller, så vel som fra studier som anvender biokjemiske og genetiske teknikkmodellorganismer. I mange tilfeller er aktivering av Raf ved reseptorer som stimulerer cellulær tyrosinfosforylering avhengig av Ras-aktiviteten, som indikerer at
 30 Ras fungerer oppstrøms til Raf. Etter aktivering fosforylerer Raf-1 og aktiverer Mek1, som resulterer i propagering av signalet til nedstrømseffektorer, slik som MAPK (mitogenaktivert proteinkinase) (Crew et al. 1993, *Cell* 74:215). Raf serin/treonin-kinaser er antatt å være de primære Ras-effektorene som er involvert i proliferasjon av animalske celler (Avruch et al. 1994, *Trends Biochem Sci.* 19:279).

35 Raf kinase har tre distinkte isoformer, Raf-1 (c-Raf), A-Raf og B-Raf, som skiller seg fra hverandre ved deres evne til å reagere innbyrdes med Ras, og å aktivere MAPK kinaseveien, vevsfordeling og undercellulær lokalisering (Marias et al.,

Biochem. J., **351**:289-305, 2000; Pritchard et al., *Mol. Cell. Biol.* **15**:6430-6442, 1995).

Raf kinaser aktiveres ved Ras og fosforylerer og aktiverer to isoformer av mitogenaktivert proteinkinase-kinase (benevnt Mek1 og Mek2), som er doble, spesifikke treonin/tyrosinkinaser. Begge Mek-isoformene aktiverer mitogenaktivert
 5 kinase-1 og -2 (MAPK, også kalt ekstracellulær ligandregulert kinase-1 og -2 eller Erk1 og Erk2). MAPK'ene fosforylerer mange substrater inkludert cytosoliske proteiner og ETS-familien av transkripsjonsfaktorer. Raf-kinase deltakelse i Ras/MAPK-veien influerer og regulerer mange cellulærfunksjoner, som proliferasjon, differensiering, overlevelse, cellesyklusprogresjon og apoptose.

10 Aktiverende mutasjon av en av Raf-genene kan observeres i ~20 % av alle tumorer og Raf/MEK/ERK-veien aktiveres i ~30 % av alle tumorer (Bos et al. *Cancer Res.* **49**:4682-4689, 1989) (Hoshino et al., *Oncogene* **18**:813-822, 1999). Nylige studier har vist at B-Raf-mutasjon i hudnevi er et kritisk trinn ved start av melanocytisk neoplasi (Pollock et al., *Nature Genetics* **25**:1-2, 2002). Videre har nylige studier
 15 avdekket at aktiveringsmutasjon i kinasedoménet til B-Raf opptrer i ~66 % av melanomer, 12 % av tykktarmskarsinom og 14 % av levercancer (Davies et al., *Nature* **417**:949-954, 2002) (Yuen et al., *Cancer Research* **62**:6451-6455, 2002) (Brose et al., *Cancer Research* **62**:6997-7000, 2002).

Inhibitorer av Raf/MEK/ERK-veien på nivået av Raf-kinaser kan potensielt være
 20 effektive som terapeutiske midler overfor tumorer med overuttrykt eller muterte reseptortyrosinkinaser, aktiverte intracellulære tyrosinkinaser, tumorer med unormalt uttrykte Grb2 (et adapterprotein som tillater stimulering av Ras ved Sos utvekslingsfaktoren) så vel som tumorer som tar imot aktiveringsmutasjoner av selve Raf. I tidligere kliniske forsøk har inhibitor av Raf-1-kinase som også inhiberer B-Raf
 25 vist seg lovende som terapeutiske midler i cancerterapi (Crump, *Current Pharmaceutical Designs* **8**:2249-2253, 2002).

Fordeling av Raf-ekspresjon i cellelinjer gjennom applikasjon av RNA-antisensesteknologi har vist seg å undertrykke både Ras- og Raf-formidlet tumorgenisitet
 30 1996).

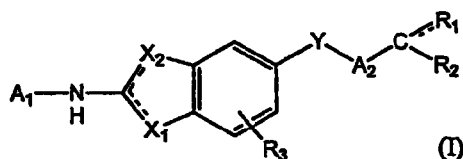
Flere Raf-kinase inhibitorer er beskrevet å fremvise effektivitet ved inhibering av tumorcelleproliferasjon i *in vitro* og/eller *in vivo* undersøkelser (se for eksempel U.S. patent nr. 6 391 636; 6 358 932; 6 037 136; 5 717 000; 6 458 813; 6 204 467; og 6 268 391). Andre patenter og patentsøknader foreslår anvendelse av Raf-
 35 kinaseinhibitorer for behandling av leukemi (se for eksempel U.S. patent nr. 6 268 391; og 6 204 467, og publiserte U.S. patentsøknads nr. 20 020 137 774; 20 020 082 192; 20 010 016 194; og 20 010 006 975), eller for behandling av brystkreft (se for eksempel

U.S. patent nr. 6 358 932; 5 717 100; 6 458 813; 6 268 391; og 6 204 467, og publisert U.S. patent nr. 20 010 014 679).

I tillegg til det ovennevnte beskriver WO0166539 imidazol derivater og deres
5 anvendelse som farmasøytiske midler, spesielt som Raf kinase inhibitorer.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Et første aspekt ved oppfinnelsen vedrører en forbindelse som er kjennetegnet ved
10 formel (I):



hvor X₁ og X₂ uavhengig er valgt fra =N-, -NR₄-, -O- eller -S-, forutsatt at hvis
15 X₁ er -NR₄-, -O- eller -S-, da er X₂ =N-, eller hvis X₂ er -NR₄-, -O- eller -S-, da er X₁ =N-, og både X₁ og X₂ er ikke =N-;

Y er O eller S;

A₁ er substituert eller ikke-substituert C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₈ sykloalkyl,
C₃₋₈heterosykloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₄polysyklisk aryl, C₇₋₁₄ polysyklisk aryl
20 C₃₋₈ alkyl, C₁₋₁₂ heteroaryl, C₁₂₋₁₄ biaryl, C₃₋₁₄hetero aryl C₆₋₁₄ aryl,
C₃₋₁₄heteroaryl C₃₋₁₄heteroaryl, C₃₋₈ sykloalkyl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₈heterosykloalkyl
C₁₋₁₂ alkyl, C₆₋₁₄ aryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ biaryl
C₁₋₁₂ alkyl, eller C₃₋₁₄ heteroaryl C₆₋₁₄ aryl C₁₋₁₂ alkyl;

A₂ er substituert eller ikke-substituert pyridyl;

25 R₁ er O eller H, og R₂ er NR₅ R₆ eller hydroksyl; eller R₁ sammen med R₂
danner en substituert eller ikke-substituert C₃₋₈heterosykloalkyl eller C₃₋₁₄ heteroaryl
gruppe; hvori den prikkede linje utgjør en enkel eller dobbelt binding;

R₃ er hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, eller C₁₋₆ alkoksyl;

R₄ er hydrogen, hydroksyl, C₁₋₁₂ alkylamino, di C₁₋₁₂ alkylamino eller
30 C₁₋₁₂ alkyl;

R₅ og R₆ er uavhengig valgt fra hydrogen og substituert eller ikke-substituert
C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoksylalkyl, C₁₋₁₂ aminoalkyl, amido C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂acyl,
C₃₋₈ sykloalkyl, C₃₋₈ heterosykloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₃₋₁₄ heteroaryl, C₁₋₁₂ alkyloksy
C₁₋₁₂ alkylC₃₋₈heterosyklo, og C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl; eller R₅ og R₆ er
35 sammen danner substituert eller ikke-substituert C₃₋₈heterosykloalkyl eller
C₃₋₁₄ heteroaryl; og
farmasøytisk akseptable salter og estere derav,

hvor termen "substituert" viser til utbytting av hydrogen med hydroksyl, nitro, amino, imino, cyano, halo, tio, sulfonyl, tioamido, amidino, imidino, okso, oksamidino, metoksamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, karboksyl, formyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₁₋₆alkylamino, C₁₋₆haloalkylamino, C₁₋₆alkoksy, C₁₋₆haloalkoksy, C₁₋₆alkoksy C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkylkarbonyl, aminokarbonyl, C₆₋₁₄arylkarbonyl, C₆₋₁₄aryl C₁₋₁₂alkylkarbonyl, C₃₋₁₄heteroarylkarbonyl, C₃₋₁₄heteroaryl C₁₋₁₂alkylkarbonyl, C₁₋₁₂alkyltio, amino C₁₋₁₂alkyl, cyano C₁₋₁₂alkyl eller C₁₋₁₄ aryl, og hvori substituent gruppen selv kan være substituert med karboksyl, halo; nitro, amino, cyano, hydroksyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, aminokarbonyl, -SR, tioamido, -SO₃H, -SO₂R eller C₃₋₈sykloalkyl, hvor R er hydrogen, hydroksyl eller C₁₋₆alkyl, og hvor det i tilfelle der den substituerte substituenten inkluderer en rettkjedet gruppe, kan substitusjonen opptre enten i kjeden eller ved kjedeenden; hvori de substituerte substituenten kan være rettkjedete, forgrenete eller sykliske arrangementer av kovalent bundne karbon- eller heteroatomer; og hvori "hetero" eller "heteroatomer" viser til nitrogen, oksygen eller svovel.

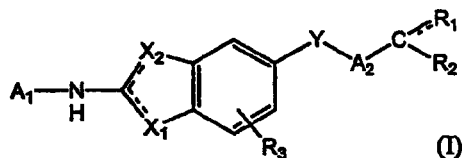
Et andre aspekt ved foreliggende oppfinnelse vedrører en sammensetning som er kjennetegnet ved at den omfatter en forbindelse ifølge det første aspekt ved foreliggende oppfinnelse sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer.

Et tredje aspekt ved foreliggende oppfinnelse vedrører en forbindelse ifølge det første aspekt ved foreliggende oppfinnelse for bruk som medikament.

Et tredje aspekt ved foreliggende oppfinnelse vedrører en forbindelse ifølge det første aspekt ved foreliggende oppfinnelse for bruk ved fremstilling av et medikament for behandling av en cancerlidelse hos et menneske eller dyr.

DETALJERT BESKRIVELSE AV DEN FORETRUKNE UTFØRELSESFORM

Ifølge et første aspekt ved foreliggende oppfinnelse er det tilveiebrakt en forbindelse gitt ved formel (I)



5

hvor X_1 og X_2 uavhengig er valgt fra =N-, -NR₄-, -O- eller -S-, forutsatt at hvis X_1 er -NR₄-, -O- eller -S-, da er X_2 =N-, eller hvis X_2 er -NR₄-, -O- eller -S-, da er X_1 =N-, og både X_1 og X_2 er ikke =N-;

10 Y er O eller S;

A₁ er substituert eller ikke-substituert C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₈ sykloalkyl, C₃₋₈heterosykloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₄polysyklisk aryl, C₇₋₁₄ polysyklisk aryl C₃₋₈ alkyl, C₁₋₁₂ heteroaryl, C₁₂₋₁₄ biaryl, C₃₋₁₄hetero aryl C₆₋₁₄ aryl, C₃₋₁₄heteroaryl C₃₋₁₄heteroaryl, C₃₋₈ sykloalkyl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₈heterosykloalkyl C₁₋₁₂ alkyl, C₆₋₁₄ aryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ biaryl C₁₋₁₂ alkyl, eller C₃₋₁₄ heteroaryl C₆₋₁₄ aryl C₁₋₁₂ alkyl;

A₂ er substitueret eller ikke-substitueret pyridyl;

R₁ er O eller H, og R₂ er NR₅ R₆ eller hydroksyl; eller R₁ sammen med R₂ danner en substituert eller ikke-substituert C₃₋₈heterosykloalkyl eller C₃₋₁₄ heteroaryl 20 gruppe; hvori den prikkede linje utgjør en enkel eller dobbelt binding;

R₃ er hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, eller C₁₋₆ alkoksy;

R₄ er hydrogen, hydroksyl, C₁₋₁₂ alkylamino, di C₁₋₁₂ alkylamino eller C₁₋₁₂ alkyl;

R₅ og R₆ er uafhængig valgt fra hydrogen og substitueret eller ikke-substitueret

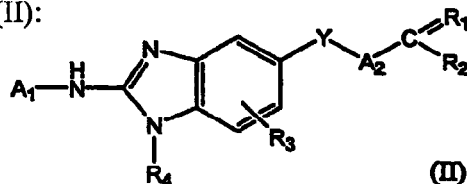
25 C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoksyalkyl, C₁₋₁₂ aminoalkyl, amido C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂acyl, C₃₋₈ sykloalkyl, C₃₋₈ heterosykloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₃₋₁₄ heteroaryl, C₁₋₁₂ alkyloksy C₁₋₁₂ alkyl C₃₋₈heterosyklo, og C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl; eller R₅ og R₆ er sammen danner substitueret eller ikke-substitueret C₃₋₈heterosykloalkyl eller C₃₋₁₄ heteroaryl; og farmasøytisk akseptable salter og estere deriv,

30 hvori termen "substituert" viser til utbytting av hydrogen med hydroksyl, nitro, amino, imino, cyano, halo, tio, sulfonyl, tioamido, amidino, imidino, okso, oksamidino, metoksamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, karboksyl, formyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₁₋₆alkylamino, C₁₋₆haloalkylamino, C₁₋₆alkoksy, C₁₋₆halo alkoksy, C₁₋

alkoksy C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkylkarbonyl, aminokarbonyl, C₆₋₁₄arylkarbonyl, C₆₋₁₄aryl C₁₋₁₂alkylkarbonyl, C₃₋₁₄heteroarylkarbonyl, C₃₋₁₄heteroaryl C₁₋₁₂alkylkarbonyl, C₁₋₁₂alkyltio, amino C₁₋₁₂alkyl, cyano C₁₋₁₂alkyl eller C₁₋₁₄ aryl, og hvori substituent gruppen selv kan være substituert med karboksyl, halo; nitro, amino, cyano, hydroksyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, aminokarbonyl, -SR, tioamido, -SO₃H, -SO₂R eller C₃-sykloalkyl, hvor R er hydrogen, hydroksyl eller C₁₋₆alkyl, og hvor det i tilfelle der den substituerte substituenten inkluderer en rettkjedet gruppe, kan substitusjonen opptre enten i kjeden eller ved kjedeenden; hvori de substituerte substituenten kan være rettkjedete, forgrenete eller sykliske arrangementer av kovalent bundne karbon- eller heteroatomer; og hvori "hetero" eller "heteroatomer" viser til nitrogen, oksygen eller svovel.

En utførelsesform ifølge det første aspekt ved foreliggende oppfinnelse vedrører en forbindelse med formel (II):

15



hvor Y er O eller S;

A₁ er substituert eller ikke-substituert C₃₋₈ sykloalkyl, C₃₋₈heterosykloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₄polysykliskaryl, C₇₋₁₄polysykliskaryl C₃₋₈ alkyl, C₁₋₁₂ heteroaryl, C₁₂₋₁₄ biaryl, C₃₋₁₄heteroaryl C₆₋₁₄ aryl, C₃₋₁₄heteroaryl C₃₋₁₄heteroaryl, C₃₋₈ sykloalkyl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₈ heterosykloalkyl C₁₋₁₂ alkyl, C₆₋₁₄ aryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ biaryl C₁₋₁₂ alkyl, eller C₃₋₁₄ heteroaryl C₆₋₁₄ aryl C₁₋₁₂ alkyl;

A₂ er substituert eller ikke-substituert pyridyl;

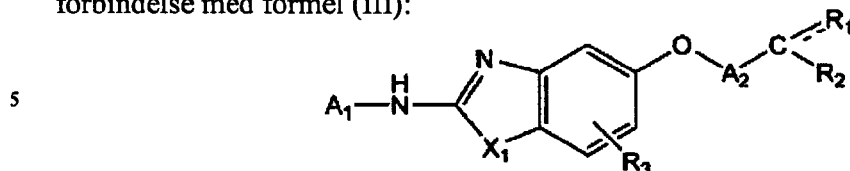
R₁ er O og R₂ er NR₅ R₆; eller R₁ sammen med R₂ danner en substituert eller ikke-substituert C₃₋₈heterosykloalkyl eller C₃₋₁₄ heteroaryl gruppe; hvori, den prikkede linje utgjør en enkel eller dobbelt binding;

R₃ er hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, eller C₁₋₆ alkoksy;

R₄ er hydrogen eller C₁₋₆ alkyl;

R₅ og R₆ er uavhengig valgt fra hydrogen, og substituert eller ikke-substituert C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoksyalkyl, C₁₋₁₂ aminoalkyl, amido C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂acyl, C₃₋₈ sykloalkyl, C₃₋₈heterosykloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₃₋₁₄ heteroaryl, C₁₋₁₂ alkylloksy C₁₋₁₂ alkyl C₃₋₈ heterosykloalkyl, og C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl; eller R₅ og R₆ sammen danner substituert eller ikke-substituert C₃₋₈heterosykloalkyl eller C₃₋₁₄ heteroaryl; og farmasøytisk akseptable salter og estere derav, hvori termene "substituert", "hetero" og "heteroatomer" er som definert ovenfor.

En utførelsesform ifølge det første aspekt ved foreliggende oppfinnelse vedrører en forbindelse med formel (III):



hvor X_1 er NR_4 , O eller S;

A_1 er substituert eller ikke-substituert C_{3-8} sykloalkyl, C_{3-8} heterosykloalkyl, C_{6-14} aryl, C_{7-14} polysyklisk aryl, C_{7-14} polysykliskaryl C_{3-8} alkyl, C_{1-12} heteroaryl, C_{12-14} biaryl, C_{3-14} heteroaryl C_{6-14} aryl, C_{3-14} heteroaryl C_{3-14} heteroaryl, C_{3-8} sykloalkyl C_{1-12} alkyl, C_{3-8} heterosykloalkyl C_{1-12} alkyl, C_{6-14} aryl C_{1-12} alkyl, C_{3-14} heteroaryl C_{1-12} alkyl, C_{3-14} biaryl C_{1-12} alkyl, C_{3-14} heteroaryl C_{6-14} aryl C_{1-12} alkyl;

15 A_2 er substituert eller ikke-substituert pyridyl;

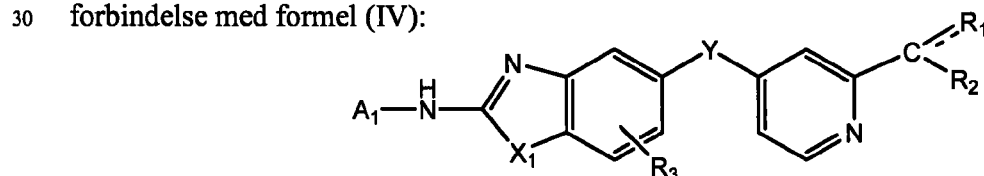
R_1 er O og R_2 er NR_5 R_6 ; eller R_1 sammen med R_2 danner substituert eller ikke-substituert C_{3-8} heterosykloalkyl eller C_{3-14} heteroaryl gruppe; hvori, den prikkede linje utgjør en enkel eller dobbelt binding;

R_3 er hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, eller C_{1-6} alkoksy;

20 R_4 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl;

R_5 og R_6 er uavhengig valgt fra hydrogen, og substituert eller ikke-substituert C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoksyalkyl, C_{1-12} aminoalkyl, amido C_{1-12} alkyl, C_{1-12} acyl, C_{3-8} sykloalkyl, C_{3-8} heterosykloalkyl, C_{6-14} aryl, C_{3-14} heteroaryl, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkyl, C_{3-8} heterosykloalkyl, og C_{3-14} heteroaryl C_{1-12} alkyl; eller R_5 og R_6 sammen danner substituert eller ikke-substituert C_{3-8} heterosykloalkyl eller C_{3-14} heteroaryl; og farmasøytisk akseptable salter og estere derav, hvori termene "substituert", "hetero" og "heteroatomer" er som definert ovenfor.

En utførelsesform ifølge det første aspekt ved foreliggende oppfinnelse vedrører en forbindelse med formel (IV):



hvor X_1 er NR_4 , O eller S;

35 Y er O eller S;

A_1 er substituert eller ikke-substituert C_{3-8} sykloalkyl, C_{3-8} heterosykloalkyl, C_{6-14} aryl, C_{7-14} polysyklisk aryl, C_{7-14} polysyklisk C_{3-14} aryl C_{3-8} alkyl,

C₁₋₁₂ heteroaryl, C₁₂₋₁₄ biaryl, C₃₋₁₄ heteroaryl C₆₋₁₄ aryl, C₃₋₁₄heteroaryl
C₃₋₁₄hetero aryl, C₃₋₈ sykloalkyl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₈heterosykloalkyl C₁₋₁₂ alkyl,
C₆₋₁₄ aryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ biaryl C₁₋₁₂ alkyl, eller
C₃₋₁₄ heteroaryl C₆₋₁₄ aryl C₁₋₁₂ alkyl;

- 5 R₁ er O og R₂ er NR₅ R₆; eller R₁ sammen med R₂ danner en substituert eller
ikke-substituert C₃₋₈heterosykloalkyl eller C₃₋₁₄ heteroaryl gruppe; hvori, den
prikkede linje utgjør en enkel eller dobbelt binding;

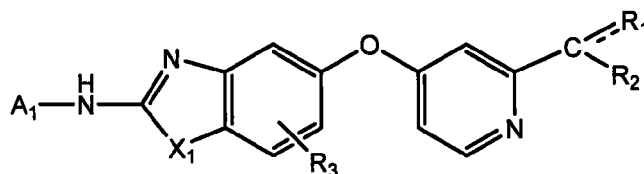
R₃ er hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, eller C₁₋₆ alkoksy;

R₄ er hydrogen eller C₁₋₆ alkyl;

- 10 R₅ og R₆ er uavhengig valgt fra hydrogen, og substituert eller ikke-substituert
C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoksyalkyl, C₁₋₁₂ aminoalkyl, amido C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂acyl,
C₃₋₈ sykloalkyl, C₃₋₈ hetero sykloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₃₋₁₄ heteroaryl, C₁₋₁₂ alkyl
C₁₋₁₂ alkyl C₃₋₈heterosyklo, og C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl; eller R₅ og R₆ sammen
danner substituert eller ikke-substituert C₃₋₈heterosykloalkyl eller C₃₋₁₄ heteroaryl; og
15 farmasøytisk akseptable salter og estere derav, hvori termene "substituert", "hetero" og
"heteroatomer" er som definert ovenfor.

En utførelsesform ifølge det første aspekt ved foreliggende oppfinnelse vedrører en
forbindelse med formel (V):

20



- 25 hvori X₁ er NR₄, O eller S;

A₁ er substituert eller ikke-substituert C₃₋₈ sykloalkyl, C₃₋₈heterosykloalkyl,
C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₄ polysykliskaryl, C₇₋₁₄ polysykliskaryl C₃₋₈ alkyl, C₁₋₁₂ heteroaryl,
C₁₂₋₁₄ biaryl, C₃₋₁₄heteroaryl C₆₋₁₄ aryl, C₃₋₁₄hetero aryl C₃₋₁₄heteroaryl,
C₃₋₈ sykloalkyl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₈heterosykloalkyl C₁₋₁₂ alkyl, C₆₋₁₄ aryl
30 C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ biaryl C₁₋₁₂ alkyl, eller
C₃₋₁₄ heteroaryl C₆₋₁₄ aryl C₁₋₁₂ alkyl;

R₁ er O og R₂ er NR₅ R₆; eller R₁ sammen med R₂ danner en substituert eller
ikke-substituert C₃₋₈ heterosykloalkyl eller C₃₋₁₄ heteroaryl gruppe; hvori, den
prikkede linje utgjør en enkel eller dobbelt binding;

- 35 R₃ er hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, eller C₁₋₆ alkoksy;

R₄ er hydrogen eller C₁₋₆ alkyl;

R₅ og R₆ er uavhengig valgt fra hydrogen, og substituert eller ikke-substituert C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoksyalkyl, C₁₋₁₂ aminoalkyl, amido C₁₋₁₂ alkyl, acyl, C₃₋₈ sykloalkyl, C₃₋₈ heterosykloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₃₋₁₄ heteroaryl, C₁₋₁₂ alkyloksi C₁₋₁₂ alkyl C₃₋₈heterosykloalkyl, og C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl; eller R₅ og R₆ sammen danner substituert eller ikke-substituert C₃₋₈heterosykloalkyl eller C₃₋₁₄ heteroaryl; og farmasøytisk akseptable salter og estere derav, hvori termene "substituert", "hetero" og "heteroatomer" er som definert ovenfor.

En terapeutisk effektiv mengde av en sammensetning med formel (I), (II), (III), (IV) eller (V), som definert ovenfor, enten alene eller i kombinasjon med andre anticancermidler, kan anvendes ved behandling av Raf-relaterte forstyrrelser hos et menneske eller dyr, som har behov for slik behandling.

Følgelig vedrører et andre aspekt ved foreliggende oppfinnelse en forbindelse ifølge det første aspekt ved oppfinnelsen for bruk som et medikament.

Et ytterligere aspekt vedrører en forbindelse ifølge det første aspekt ved oppfinnelsen for bruk ved fremstilling av et medikament for behandling av en cancerlidelse hos et menneske eller dyr.

I foretrukne utførelsesformer omfatter anticancer som anvendes i kombinasjon med forbindelsene ifølge oppfinnelsen midler som induserer eller stimulerer apoptose. Midler som induserer apoptose inkluderer, men er ikke begrenset til bestråling (for eksempel W); kinaseinhibitorer (for eksempel epidermal vekstfaktor reseptor [EGFR] kinaseinhibitor, vaskulær vekstfaktor reseptor [VGFR] kinaseinhibitor, fibroblast vekstfaktor reseptor [FGFR] kinaseinhibitor, blodplateavledet vekstfaktor reseptor [PGFR] I kinaseinhibitor, og Bcr-Abl kinaseinhibitorer slik som STI-571, Gleevec, og Glivec); antisensmolekyler; antistoffer [for eksempel Herceptin og Rituxan]; anti-østrogener [for eksempel raloxifen og tamoxifen]; anti-androgener [for eksempel flutamid, bicalutamid, finasterid, aminoglutetamid, ketoconazol, og kortikosteroider]; syklooksigenase 2 (COX-2) inhibitorer [for eksempel Celecoxib, meloxicam, NS-398, og ikke-steroidale antiinflammasjonsmedikamenter (NSAID'er)]; og cancerkjemoterapeutiske medikamenter [for eksempel irinotecan (Camptosar), CPT-11, fludarabin (fludara), dacarbazin (DTIC), dexametason, mitoxantron, Mylotarg, VP-16, cisplatinum, 5-FU, Doxorubicin, Taxoter eller taxol]; cellulære signaleringsmolekyler; ceramider og cytokiner; og staurosporin, og liknende.

I andre aspekter tilveiebringer foreliggende oppfinnelse farmasøytiske sammensetninger omfattende minst en forbindelse med formel I, II, III, IV eller V, sammen med en terapeutisk akseptabel bærer egnet for administrasjon til et menneske eller dyr, enten alene eller sammen med andre anticancermidler.

5 I andre aspekter tilveiebringer foreliggende beskrivelse fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser med formel I, II, III, IV eller V, som beskrevet heri.

I ytterligere andre aspekter tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelser som er inhibitorer av enzymet raf-kinase. Siden enzymet er en nedstrømseffektor av p21^{ras}, er foreliggende inhibitorer anvendelige i farmasøytiske sammensetninger for
10 human eller veterinær anvendelse, hvor inhibering av raf-kinaseveien er indikert, for eksempel ved behandling av tumorer og/eller cancercellevekst formidlet av raf-kinase. Spesielt er forbindelsene anvendelige ved behandling av mennesker eller dyr, for eksempel murin cancer, siden progresjon av disse cancerformene er avhengig av ras-proteinsignaltransduksjonskaskaden og er derfor tilbøyelige for behandling ved
15 avbrytning av kaskaden ved inhibering av raf-kinaseaktivitet. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er følgelig anvendelige ved behandling av faste cancere, som for eksempel karsinomer (for eksempel lunge, bukspyttkjertel, tyroid, blære eller tykktarm), myeloide forstyrrelser (for eksempel myeloid leukemi) eller adenom (for eksempel villous tykktarmadenom).

20 "Raf inhibitor" anvendes heri for å referere til en forbindelse som fremviser en IC₅₀ med hensyn til Raf-kinase aktivitet på ikke mer enn ca. 100 µM og mer typisk ikke mer enn ca. 50 µM, som måles i Raf/Mek filtreringsundersøkelse, beskrevet generelt nedenfor. Foretrukne isoformer av Raf-kinase hvori forbindelsene ifølge oppfinnelsen vil vise seg å inhibere, inkluderer A-Raf, B-Raf og C-Raf (Raf-1). "IC₅₀" er den
25 konsentrasjonen av inhibitor som reduserer aktiviteten til et enzym (for eksempel Raf-kinase) til halve maksimalverdien. Representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse har vist seg å fremvise inhibitoraktivitet overfor Raf. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse fremviser fortrinnsvis en IC₅₀ med hensyn til Raf på ikke mer enn ca. 10 µM, mer foretrukket ikke mer enn ca. 5 µM, enda mer foretrukket ikke mer
30 enn ca. 1 µM, og mest foretrukket ikke mer enn ca. 200 nM, som måles i Raf-kinase undersøkelsene beskrevet heri.

Slik det anvendes heri inkluderer betegnelsen "benzazoler" benzimidazoler, benzotioazoler og benzoksazoler.

Betegnelsen "alkyl" refererer til alkylgrupper som ikke inneholder heteroatomer.
35 Betegnelsen inkluderer således rettkjedete alkylgrupper som metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, heksyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl og liknende. Betegnelsen

inkluderer også forgrenete isomerer av rettkjedete alkylgrupper, som inkluderer, men er ikke begrenset til det følgende som er tilveiebrakt som eksempler: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$,
 5 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, og andre. Betegnelsen inkluderer også sykliske alkylgrupper som syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl,
 10 sykloheptyl og syklooktyl og slike ringer som er substituerte med rettkjedete og forgrenete alkylgrupper, som definert ovenfor. Betegnelsen alkylgrupper inkluderer således primære alkylgrupper, sekundære alkylgrupper og tertiære alkylgrupper. Foretrukne alkylgrupper inkluderer rettkjedete og forgrenete alkylgrupper og sykliske alkylgrupper som har 1 til 12 karbonatomer.

15 Som anvendt heri inkluderer "lavere alkyl" både substituerte og usubstituerte, rettkjedete eller forgrenete alkylgrupper med fra 1 til 6 karbonatomer. Representative lavere alkylgrupper inkluderer for eksempel metyl, etyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, tert-butyl, neopentyl, trifluormetyl, pentafluoretyl og liknende. Lavere alkylgrupper kan være substituerte, slik som med halo, hydroksy, amino, nitro og/eller cyanogrupper og
 20 liknende. Representative halosubstituerte og hydroksysubstituerte lavere alkyl inkluderer klormetyl, triklormetyl, kloretyl, hydroksyetyl og liknende. Andre egnede substituert lavere alkyldele inkluderer for eksempel aralkyl, aminoalkyl, aminoaralkyl, karbonylaminoalkyl, alkylkarbonylaminoalkyl, arylkarbonylaminoalkyl, aralkylkarbonylaminoalkyl, aminoalkoksyalkyl og arylaminoalkyl.

25 "Lavere alkoksy" slik det anvendes heri referer til RO- hvori R er lavere alkyl. Representative eksempler på lavere alkoksygrupper inkluderer metoksy, etoksy, *t*-butoksy, trifluormetoksy og liknende.

Slik det anvendes heri refererer betegnelsen "halogen" eller "halo" til klor-, brom-, fluor- og jod-grupper. "Haloalkyl" refererer til en alkylradikal substituert med
 30 ett eller flere halogenatomer. Betegnelsen "halo lavere alkyl" refererer til en lavere alkylradikal substituert med ett eller flere halogenatomer. Betegnelsen "haloalkoksy" refererer til en alkoksyradikal substituert med ett eller flere halogenatomer. Betegnelsen "halo lavere alkoksy" refererer til en lavere alkoksyradikal substituert med ett eller flere halogenatomer.

35 "Amino" refererer heri til gruppen $-\text{NH}_2$. Betegnelsen "alkylamino" refererer heri til gruppen $-\text{NRR}'$ hvor R og R' hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller et lavere alkyl. Betegnelsen "arylamino" refererer heri til gruppen $-\text{NRR}'$ hvori R er aryl

og R' er hydrogen, et lavere alkyl eller et aryl. Betegnelsen "aralkylamino" refererer heri til gruppen -NRR' hvori R er et lavere aralkyl og R' er hydrogen, et lavere alkyl, et aryl eller et lavere aralkyl.

Betegnelsen "alkoksyalkyl" refererer til gruppen $\text{-alk}_1\text{-O-alk}_2$ hvori alk_1 er alkyl eller alkenyl, og alk_2 er alkyl eller alkenyl. Betegnelsen "lavere alkoksyalkyl" referer til et alkoksyalkyl hvori alk_1 er lavere alkyl eller lavere alkenyl og alk_2 er lavere alkyl eller lavere alkenyl. Betegnelsen "aryloksyalkyl" refererer til gruppen -alkyl-O-aryl . Betegnelsen "aralkoksyalkyl" refererer til gruppen $\text{-alkylenyl-O-aralkyl}$, hvori aralkyl er et lavere alkyl.

Betegnelsen "alkoksyalkylamino" refererer heri til gruppen $\text{-NR-(alkoksyalkyl)}$, hvor R er typisk hydrogen, lavere aralkyl, eller lavere alkyl. Betegnelsen "amino lavere alkoksyalkyl" refererer heri til et aminoalkoksyalkyl hvori alkoksyalkyl er lavere alkoksyalkyl. Betegnelsen "aminokarbonyl" refererer heri til gruppen -C(O)-NH_2 . "Substituert aminokarbonyl" refererer heri til gruppen -C(O)-NRR' hvor R er lavere alkyl og R' er hydrogen eller lavere alkyl. Betegnelsen "arylamino" refererer heri til gruppen -C(O)-NRR' hvor R er et aryl og R' er hydrogen, lavere alkyl eller aryl. "Aralkylaminokarbonyl" refererer heri til gruppen -C(O)-NRR' hvor R er lavere aralkyl og R' er hydrogen, lavere alkyl, aryl eller lavere aralkyl.

"Aminosulfonyl" refererer heri til gruppen $\text{-S(O)}_2\text{-NH}_2$. "Substituert aminosulfonyl" refererer heri til gruppen $\text{-S(O)}_2\text{-NRR'}$ hvor R er lavere alkyl og R' er hydrogen eller lavere alkyl. Betegnelsen "aralkylaminosulfonyl" refererer heri til gruppen $\text{-aryl-S(O)}_2\text{-NH-aralkyl}$, hvor aralkyl er lavere aralkyl.

"Karbonyl" refererer til den divalente gruppen -C(O)- .

"Karbonyloksy" refererer generelt til gruppen -C(O)-O . Slike grupper inkluderer estere, -C(O)-O-R , hvor R er lavere alkyl, sykloalkyl, aryl eller lavere aralkyl. Betegnelsen "karbonyloksysykloalkyl" refererer generelt heri til både "karbonyloksykarbonylsykloalkyl" og et "karbonyloksyheterosykloalkyl", dvs. hvor R er et karbonylsykloalkyl eller heterosykloalkyl, respektivt. Betegnelsen "arylkarbonyloksy" refererer heri til gruppen -C(O)-O-aryl , hvor aryl er mono- eller polysyklisk, karbonylsykloaryl eller heterosykloaryl. Betegnelsen "aralkylkarbonyloksy" refererer heri til gruppen -C(O)-O-aralkyl , hvor aralkyl er lavere aralkyl.

Betegnelsen "sulfonyl" refererer heri til gruppen $\text{-SO}_2\text{-}$. "Alkylsulfonyl" refererer til et substituert sulfonyl med strukturen $\text{-SO}_2\text{R-}$ der R er alkyl. Alkylsulfonylgrupper anvendt i forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse er typisk lavere alkylsulfonylgrupper med fra 1 til 6 karbonatomer i rygggradstrukturen. Typiske alkylsulfonylgrupper anvendt i forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse inkluderer således, for eksempel metylsulfonyl (dvs. hvor R er metyl), etylsulfonyl (dvs. hvor R er

etyl), propylsulfonyl (dvs. hvor R er propyl), og liknende. Betegnelsen "arylsulfonyl" refererer heri til gruppen $-\text{SO}_2\text{-aryl}$. Betegnelsen "aralkylsulfonyl" refererer heri til gruppen $-\text{SO}_2\text{-aralkyl}$, hvor aralkyl er lavere aralkyl. Betegnelsen "sulfonamido" refererer heri til $-\text{SO}_2\text{NH}_2$.

5 Som anvendt heri refererer betegnelsen "karbonylamino" til den divalente gruppen $-\text{NH-C(O)-}$ hvor hydrogenatomet til amidnitrogenet til karbonylaminogruppen kan erstattes med en lavere alkyl, aryl eller lavere aralkylgruppe. Slike grupper inkluderer slike deler som karbamatestere ($-\text{NH-C(O)-O-R}$) og amider $-\text{NH-C(O)-O-R}$, hvor R er rettkjedet eller forgrenet lavere alkyl, sykloalkyl eller aryl
10 eller lavere aralkyl. Betegnelsen "lavere alkylkarbonylamino" refererer til alkylkarbonylamino der R er et lavere alkyl med fra 1 til ca. 6 karbonatomer i ryggradstrukturen. Betegnelsen "arylkarbonylamino" refererer til gruppen $-\text{NH-C(O)-R}$, der R er et aryl. Tilsvarende refererer betegnelsen "aralkylkarbonylamino" til karbonylamino der R er et lavere aralkyl. Slik det anvendes
15 heri refererer betegnelsen "aminokarbonyl" til den divalente gruppen $-\text{C(O)-NH-}$ hvor hydrogenatomet til amidnitrogenet til karbonylaminogruppen kan erstattes med et lavere alkyl, aryl eller lavere aralkylgruppe, som beskrevet ovenfor.

Slik det anvendes heri refererer betegnelsen "guanidino" eller "guanidyl" til deler avledet fra guanidin, $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-NH}_2$. Slike deler inkluderer de som er bundet
20 med nitrogenatomet som bærer den formelle, dobbeltbindingen ("2"-posisjonen til guanidinet, for eksempel diaminometylenamino, $(\text{H}_2\text{N})_2\text{C=NH-}$) og de som er bundet til enten nitrogenatomene som bærer den formelle, enkelbindingen ("1"- og/eller "3"-posisjonene til guanidinet, for eksempel $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-NH-}$). Hydrogenatomene ved et hvilket som helst nitrogen kan erstattes med en egnet substituent, slik som lavere alkyl,
25 aryl eller lavere aralkyl.

Slik det anvendes heri refererer betegnelsen "amidino" til delene R-C(=N)-NR' (radikalet ved "N¹"-nitrogenet) og R(NR')C=N- (radikalet ved "N²"-nitrogenet), hvor R og R' kan være hydrogen, lavere alkyl, aryl eller lavere aralkyl.

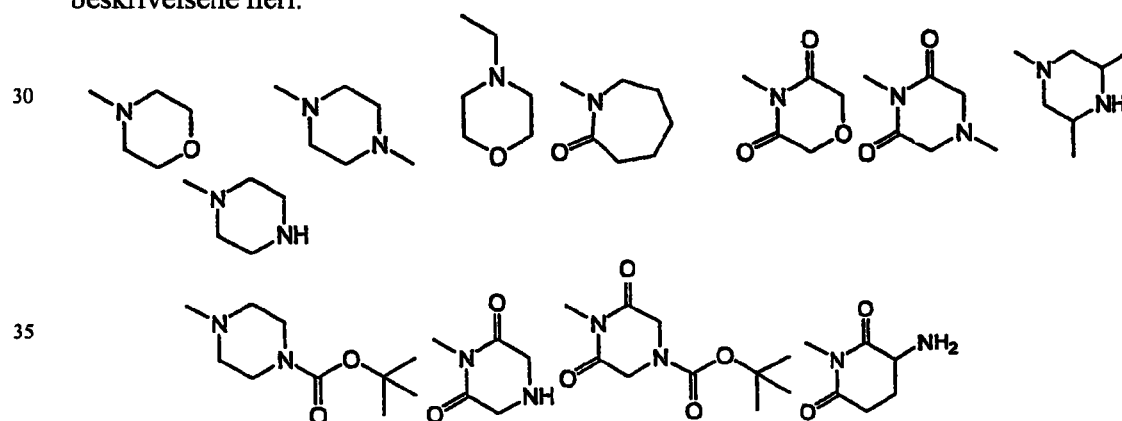
"Sykloalkyl" refererer til en mono- eller polysyklisk, heterosyklisk eller
30 karbosyklisk alkylsubstituent. Typiske sykloalkylsubstituent har fra 3 til 8 ryggrad (dvs. ring) atomer, hvori hvert ryggradatom enten er karbon eller et heteroatom. "Heterosykloalkyl" refererer heri til sykloalkylsubstituent med fra 1 til 5, og flere, typisk fra 1 til 4 heteroatomer i ringstrukturen. Egnete heteroatomer anvendt i forbindelsen ifølge oppfinnelsen er nitrogen, oksygen og svovel. Representative
35 heterosykloalkyldeler inkluderer for eksempel morfolin, piperaziny, piperadiny og liknende. Karbosykloalkylgrupper er sykloalkylgrupper der alle ringatomene er karbon. Ved anvendelse i forbindelse med sykloalkylsubstituent, refererer betegnelsen

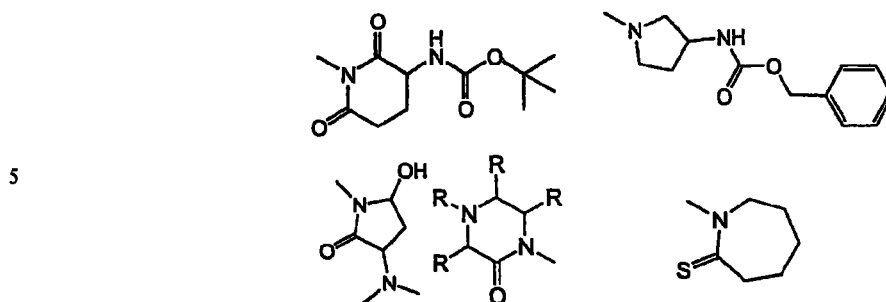
"polysyklisk" heri til sammensmeltet eller ikke-sammensmeltete alkylsykliske strukturer.

Betegnelsen "substituert heterosykel" eller "heterosyklisk gruppe" eller "heterosykel" slik det anvendes heri, refererer til en hvilken som helst 3- eller 4-leddet ring inneholdende et heteroatom valgt fra nitrogen, oksygen og svovel, eller en 5- eller 6-leddet ring inneholdende fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen eller svovel, hvori den 5-ringen har 0-2 dobbelbindinger og den 6-leddete ringen har 0-3 dobbelbindinger; hvori nitrogen- og svovelatomet kan evt. være oksidert; hvori nitrogen- og svovelheteroatomene evt. kan være kvarternærerte; og som inkluderer evt. bisyklisk gruppe hvori en hvilken som helst av de ovenfor angitte heterosykliske ringene er sammensmeltet til en benzenring eller en annen 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring uavhengig definert ovenfor. Betegnelsen "heterosykler" inkluderer således ringer hvori nitrogen er heteroatomet, så vel som delvise eller fullt mettede ringer. Foretrukne heterosykler inkluderer for eksempel: diazapinyl, pyrrol, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyridyl, piperidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, N-metyl piperazinyl, azetidiny, N-metylazetidiny, pyrimidinyl, pyridazinyl, oksazolyl, oksazolidinyl, isoksazolyl, isoazolidinyl, morfolinyl, tiazolyl, tiazolidinyl, isotiazolyl, isotiazolidinyl, indolyl, kinoliny, isokinoliny, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl, furyl, tienyl, triazolyl og benzotienyl.

Heterosykliske deler kan være usubstituerte eller monosubstituerte eller disubstituerte med forskjellige substituenten uavhengig valgt fra hydroksy, halo, okso ($C=O$), alkylamino ($RN=$, hvori R er lavere alkyl eller lavere alkoksygruppe), amino, alkylamino, dialkylamino, acylaminoalkyl, alkoksy, tioalkoksy, polyalkoksy, lavere alkyl, sykloalkyl eller haloalkyl.

De heterosykliske gruppene kan være bundet til forskjellige posisjoner, som vil være klart for fagmannen innen organisk og medisinsk kjemi i forbindelse med beskrivelsene heri.



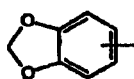


hvor R er H eller en heterosyklisk substituent, som beskrevet heri.

10 Representative heterosykler inkluderer for eksempel imidazolyl, pyridyl, piperazinyl, azetidyl, tiazolyl, furanyl, triazolyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl, kinolinyl, isokinolinyl, kinazolyl, kinoksalinyl, ftalazinyl, indolyl, naftpyridinyl, indazolyl, og kinolizinyl.

”Aryl” refererer til eventuelt substituerte mono- og polysyklisk aromatiske
 15 grupper med fra 3 til 14 ryggradkarbonatomer eller -heteroatomer, og inkluderer både karbosykliske arylgrupper og heterosykliske arylgrupper. Karbosykliske arylgrupper er arylgrupper der alle ringatomene i den aromatiske ringen er karbon. Betegnelsen ”heteroaryl” refererer heri til arylgrupper med fra 1 til 4 heteroatomer som ringatomer i en aromatisk ring der resten av ringatomene er karbonatomer. Ved anvendelse i
 20 kombinasjon med arylsubstituent, refererer betegnelsen ”polysyklisk aryl” heri til sammensmeltete eller ikke sammensmeltete sykliske strukturer i minst én syklisk struktur er aromatisk, som for eksempel benzodioksozol, som har en heterosyklisk struktur sammensmeltet til en fenylgruppe, dvs.

25

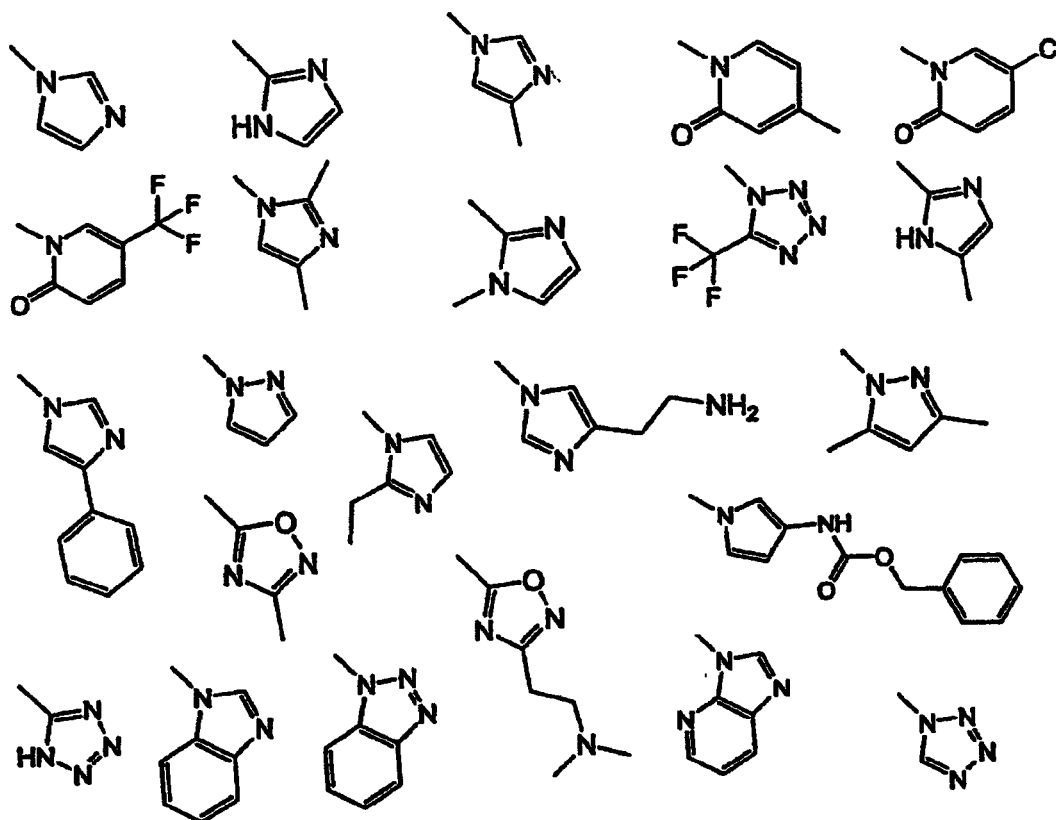


, naftyl og liknende. Eksempler på
 aryldeleer anvendt som substituent i forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse, inkluderer fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, tiazolyl, indolyl, imidazolyl, oksadiazolyl, tetrazolyl, pyrazinyl, triazolyl, tiofenyl, furanyl, kinolinyl, purinyl, naftyl, benzotiazolyl,
 30 benzopyridyl og benzimidazolyl og liknende.

”Aralkyl” refererer til en alkylgruppe som er substituert med en arylgruppe. Aralkylgrupper er typisk anvendt i forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse med fra 1 til 6 karbonatomer inkorporert i alkyldelen til aralkylgruppen. Egnete aralkylgrupper anvendt i forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse inkluderer for eksempel benzyl
 35 og picolyl, og liknende.

Representative heteroarylgrupper inkluderer for eksempel de som er vist nedenfor. Disse heteroarylgrupper kan videre substitueres og kan være bundet til

forskjellige posisjoner som vil være klart for fagmannen innen organisk og medisinsk kjemi i forbindelse med beskrivelsene heri.



Representative heteroaryler inkluderer for eksempel imidazolyl, pyridyl,
 5 piperazinyl, azetidinyll, tiazolyl, triazolyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl og
 benzoksazolyl.

Betegnelsen "biaryl" refererer til en gruppe eller substituent som to arylgrupper,
 som ikke er kondensert med hverandre, er bundet til. Eksempler på biarylforbindelser
 inkluderer for eksempel fenylbenzen, difenyldiazen, 4-metyltio-1-fenylbenzen,
 10 fenoksybenzen, (2-fenyletynyl)benzen, difenylketon, (4-fenylbuta-1,3-diynyl)benzen,
 fenylbenzylamin, (fenylmetoksy)benzen og liknende. Foretrukne valgfritt substituerte
 biarylgrupper inkluderer:

- 2-(fenylamino)-N-[4-(2-fenyletynyl)-fenyl]acetamid,
- 1,4-difenylbenzen,
- 15 N-[4-(2-fenyletynyl)fenyl]-2-[benzyl-amino]acetamid,
- 2-amino-N-[4-(2-fenyletynyl)fenyl]propanamid,
- 2-amino-N-[4-(2-fenyletynyl)fenyl]acetamid,
- 2-(syklopropylamino)-N-[4-(2-fenyletynyl)-fenyl]acetamid,
- 2-(etylamino)-N-[4-(2-fenyletynyl)fenyl]acetamid,

- 2-[(2-metylpropyl)amino]-N-[4-(2-fenyletynyl)fenyl]acetamid,
 5-fenyl-2H-benzo-[d]1,3-dioksolen,
 2-klor-1-metoksy-4-fenylbenzen,
 2-[(imidazolylmetyl)amino]-N-[4-(2-enyletynyl)fenyl]acetamid,
 5 4-fenyl-1-fenoksybenzene,
 N-(2-aminoetyl)-[4-(2-fenyletynyl)fenyl]karboksamid,
 2-[[4-(4-fluorfenyl)metyl]amino]-N-[4-(2-fenyletynyl)fenyl]acetamid,
 2-[[4-(4-metylfenyl)metyl]amino]-N-[4-(2-fenyl-etynyl)fenyl]acetamid,
 4-fenyl-1-(trifluormetyl)benzen,
 10 1-butyl-4-fenyl-benzene,
 2-(sykloheksylamino)-N-[4-(2-fenyletynyl)fenyl]acetamid,
 2-(etylmetyl-amino)-N-[4-(2-fenyletynyl)fenyl]acetamid,
 2-(butylamino)-N-[4-(2-fenyl-etynyl)fenyl]acetamid,
 N-[4-(2-fenyletynyl)fenyl]-2-(4-pyridylamino)acetamid,
 15 N-[4-(2-fenyletynyl)fenyl]-2-(kinuclidin-3-ylamino)acetamid,
 N-[4-(2-fenyl-etynyl)fenyl]pyrrolidin-2-ylkarboksamid,
 2-amino-3-metyl-N-[4-(2-fenyletynyl)-fenyl]butanamid,
 4-(4-fenylbuta-1,3-diynyl)fenylamin,
 2-(dimetylamino)-N-[4-(4-fenylbuta-1,3-diynyl)fenyl]acetamid,
 20 2-(etylamino)-N-[4-(4-fenylbuta-1,3-diynyl)fenyl]acetamid,
 4-ethyl-1-fenylbenzen,
 1-[4-(2-fenyletynyl)fenyl]etan-1-on,
 N-(1-karbamoyl-2-hydroksypropyl)[4-(4-fenylbuta-1,3-diynyl)fenyl]karboksamid,
 N-[4-(2-fenyletynyl)fenyl]propanamid,
 25 4-metoksyfenylfenylketon,
 fenyl-N-benzamid,
 (tert-butoksy)-N-[(4-fenylfenyl)metyl]karboksamid,
 2-(3-fenylfenoksy)etanhydroksaminsyre,
 3-fenylfenylpropanoat,
 30 1-(4-etoksyfenyl)-4-metoksybenzen, og
 [4-(2-fenyletynyl)fenyl]pyrrol.

Betegnelsen "heteroarylaryl" refererer til en biarylgruppe hvor én av arylgruppene er en heteroarylgruppe. Eksempler på heteroarylgrupper inkluderer for eksempel:

- 35 2-fenylpyridin,
 fenylpyrrol,
 3-(2-fenyletynyl)pyridin, fenylpyrazol,

- 5-(2-fenyletynyl)-1,3-dihydropyrimidin-2,4-dion,
 4-fenyl-1,2,3-tiadiazol,
 2-(2-fenyletynyl)pyrazin,
 2-fenyltiofen, fenylimidazol,
 5 3-(2-piperazinylfenyl)furan,
 3-(2,4-diklorfenyl)-4-metylpyrrol, og liknende.

Foretrukne, valgfritt substituerte heteroarylarylgrupper inkluderer:

- 5-(2-fenyletynyl)pyrimidin-2-ylamin,
 1-metoksy-4-(2-tienyl)benzen,
 10 1-metoksy-3-(2-tienyl)benzen,
 5-metyl-2-fenyl-pyridin,
 5-metyl-3-fenylisoksazol,
 2-[3-(trifluormetyl)fenyl]furan,
 3-fluor-5-(2-furyl)-2-metoksy-1-prop-2-enylbenzen,
 15 (hydroksyimino)(5-fenyl(2-tienyl))-metan,
 5-[(4-metylpiperazinyl)metyl]-2-fenyltiofen,
 2-(4-etylphenyl)tiofen,
 4-metyltio-1-(2-tienyl)benzen,
 2-(3-nitrofenyl)tiofen,
 20 (tert-butoksy)-N-[(5-fenyl(3-pyridyl))metyl]karboksamid,
 hydroksy-N-[(5-fenyl(3-pyridyl))metyl]-amid,
 2-(fenylmetyltio)pyridin, og benzylimidazol.

- Betegnelsen "heteroarylheteroaryl" refererer til en biarylgruppe hvor begge
 arylgruppene er en heteroarylgruppe. Eksempler på heteroarylheteroarylgrupper
 25 inkluderer for eksempel 3-pyridylimidazol, 2-imidazolylpyrazin, og liknende.

Foretrukne valgfritt substituerte heteroarylheteroarylgrupper inkluderer:

- 2-(4-piperazinyl-3-pyridyl)furan,
 dietyl-(3-pyrazin-2-yl(4-pyridyl))amin, og
 dimetyl{2-[2-(5-metylpyrazin-2-yl)etynyl](4-pyridyl)}amin.
 30 "Substituert" refererer til utbytting av hydrogen med hydroksyl, nitro, amino,
 imino, cyano, halo, tio, sulfonyl, tioamido, amidino, imidino, okso, oksamidino,
 metoksamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, karboksyl, formyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆
 haloalkyl, C₁₋₆alkylamino, C₁₋₆haloalkylamino, C₁₋₆alkoksy, C₁₋₆halo alkoksy, C₁₋₆
 alkoksy C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkylkarbonyl, aminokarbonyl, C₆₋₁₄arylkarbonyl, C₆₋₁₄aryl C₁₋₁₂
 35 ₁₂alkylkarbonyl, C₃₋₁₄heteroarylkarbonyl, C₃₋₁₄heteroaryl C₁₋₁₂alkylkarbonyl, C₁₋₁₂
₁₂alkyltio, amino C₁₋₁₂alkyl, cyano C₁₋₁₂alkyl eller C₁₋₁₄ aryl, og hvori substituent
 gruppen selv kan være substituert med karboksyl, halo; nitro, amino, cyano, hydroksyl,

C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, aminokarbonyl, –SR, tioamido, –SO₃H, –SO₂R eller C₃-sykloalkyl, hvor R er hydrogen, hydroksyl eller C₁₋₆alkyl, og hvor det i tilfelle der den substituerte substituenten inkluderer en rettkjedet gruppe, kan substitusjonen opptre enten i kjeden eller ved kjedeenden; hvori de substituerte substituenten kan være
 5 rettkjedete, forgrenete eller sykliske arrangementer av kovalent bundne karbon- eller heteroatomer hvori "hetero" eller "heteroatomer viser til nitrogen, oksygen eller svovel.

Slik det anvendes heri refererer betegnelsen "karboksybeskyttende gruppe" til en karbonylgruppe som er forestret med én av de vanlig anvendte karboksylsyrebeskyttende estergruppene anvendt for å blokkere eller beskytte
 10 karboksylsyrefunksjonen mens reaksjonene som involverer andre funksjonelle seter i forbindelsen utføres. I tillegg kan en karboksybeskyttende gruppe være festet til et fast støttemateriale, hvori forbindelsen holdes forbundet til det faste støttematerialet som karboksylat til den spaltes ved hydrolytiske fremgangsmåter for å frigi den korresponderende frie syren. Representative, karboksybeskyttende grupper inkluderer
 15 for eksempel lavere alkylestere, sekundære amider og liknende.

Slik det anvendes heri refererer "farmasøytisk akseptable salter" til ikke-toksiske syrer eller alkaliske jordmetallsalter av forbindelser med formel I. Disse saltene kan fremstilles *in situ* i løpet av den endelige isolering og rensing av forbindelsen med formel I, eller ved separat å omsette syre- eller basefunksjonene med en henholdsvis
 20 passende organisk eller uorganisk syre eller base. Representative salter inkluderer, men er ikke begrenset til de følgende: acetat, adipat, alginat, sitrat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, camforat, camforsulfonat, diglukonat, syklopentanpropionat, dodecylsulfat, etansulfonat, glukohexanoat, glyserfosfat, hemisulfat, heptanoat, heksanoat, fumarat, hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid,
 25 2-hydroksyetansulfonat, laktat, maleat, metansulfonat, nikotinat, 2-naftalensulfonat, oksalat, pamoat, pektinat, persulfat, 3-fenylpropionat, pikrat, pivalat, propionat, suksinat, sulfat, tartrat, tiocyanat, p-toluensulfonat og undekanoat. Basiske nitrogeninnholdende grupper kan også kvarterneriseres med slike midler som lavere alkylhalider, slik som metyl, etyl, propyl og butylklorid, bromider og jodidet;
 30 dialkylsulfater som dimetyl-, dietyl-, dibutyl- og diamylsulfater, langkjedete halider slik som decyl-, lauryl-, myristyl- og stearylklorider, bromider og jodider, aralkylhalider som benzyl- og fenetylbromider og andre. Vann- eller oljeløselige eller dispergerbare produkter oppnås dermed.

Eksempler på syrer som kan anvendes for å danne farmasøytisk akseptable
 35 syretilsettingssalter inkluderer uorganiske syrer som saltsyre, svovelsyre og fosforsyre, og organiske syrer som oksalsyre, maleinsyre, metansulfonsyre, ravsyre og sitronsyre. Basiske syretilsettingssalter kan fremstilles *in situ* i løpet av den endelige isolering og

rensing av forbindelser med formel (I), eller separat ved å omsette karboksylsyredeler med en passende base, slik som hydroksidet, karbonatet eller bikarbonatet av et farmasøytisk akseptabelt metallkation eller med ammoniakk, eller med et organisk primær-, sekundær- eller tertiæramin. Farmasøytisk akseptable salter inkluderer, men er ikke begrenset til kationer basert på alkali og jordalkalimetaller, slik som natrium-, litium-, kalium-, kalsium-, magnesium- og aluminiumsalter og liknende, så vel som ikke-toksiske ammonium-, kvarternære ammonium- og aminkationer som inkluderer, men er ikke begrenset til ammonium, tetrametylammonium, tetraetylammonium, metylamin, dimetylammin, trimetylammin, trietylammin, etylamin og liknende. Andre representative organiske aminer anvendelige for dannelsen av baseaddisjonssalter inkluderer dietylammin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin og liknende.

Slik det anvendes heri refererer betegnelsen "farmasøytisk akseptable estere" til estere som hydrolyserer *in vivo* og inkluderer de som enkelt brytes ned i menneskekroppen for å gi hovedforbindelsen eller et salt derav. Egnete estergrupper inkluderer for eksempel de som anvendes fra farmasøytisk akseptable alifatiske karboksylsyrer, særlig alkan-, alken-, sykloalkan- og alkandisyre, hvori hver alkyl- eller alkenyl del fordelaktig ikke har mer enn 6 karbonatomer. Eksempler på spesielle estere inkluderer formater, acetater, propionater, butyrater, akrylater og etylsuksinater.

Betegnelsen "cancer" refererer til kreftsykdommer som fordelaktig kan behandles ved inhibering av Raf-kinase, inkludert for eksempel faste cancere, slik som karsinomer (for eksempel lunge, bukspyttkjertel, tyroid, blære eller tykktarm), myeloid forstyrrelser (for eksempel myeloid leukemi) og adenomer (for eksempel villous tykktarmadenom).

I representative utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse inkluderer forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for eksempel:

4-[(2-[(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl]amino)-1H-benzimidazol-6-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid,

4-[(2-[(3-klorfenyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl]oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid,

4-[(2-[(4-bromfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-6-yl]oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid,

4-[(2-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl]oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid,

4-[(2-[(4-brom-2-(trifluormetyl)fenyl]amino)-1H-benzimidazol-6-yl]oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid,

N-metyl-4-[(2-[(2-metylpropyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl]oksy)pyridin-2-karboksamid,

- 4-[(2-{[4-(dimetylamino)naftalen-1-yl]-amino}-1H-benzimidazol-6-yl)oksy]-N-metylpýridin-2-karboksamid,
- N-metyl-4-({2-[(4-nitrofenyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid,
- 5 N-metyl-4-({2-[(fenylkarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid,
- N-metyl-4-({2-[(fenylmetyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid,
- metyl 4-{{6-({2-[(metylamino)karbonyl]pyridin-4-yl}oksy)-1H-benzimidazol-2-yl}amino}benzoat,
- 10 4-({2-[(4-klorfenyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)-N-metylpýridin-2-karboksamid,
- 4-[(2-{[2-(etyloksy)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-6-yl)oksy]-N-metylpýridin-2-karboksamid,
- 15 N-metyl-4-({2-[(2-morfolin-4-yletyl)-amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid,
- 4-({2-[(4-jodfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)-N-metylpýridin-2-karboksamid,
- N-metyl-4-[(2-{[4-(trifluormetyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-6-yl)oksy]pyridin-2-
- 20 karboksamid,
- 4-({2-[(furan-2-ylmetyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)-N-metylpýridin-2-karboksamid,
- 4-({2-[(4-brom-3-metylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)-N-metylpýridin-2-karboksamid,
- 25 4-({2-[(4-acetylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)-N-metylpýridin-2-karboksamid,
- N-metyl-4-({2-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid,
- 4-[(2-{[4-(1,1-dimetyletyl)-fenyl]amino}-1H-benzimidazol-6-yl)oksy]-N-metylpýridin-
- 30 2-karboksamid,
- 4-({2-[(2-bromfenyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)-N-metylpýridin-2-karboksamid,
- 4-({2-[(3-bromfenyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)-N-metylpýridin-2-karboksamid,
- 35 4-({2-[(2-klorfenyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)-N-metylpýridin-2-karboksamid,

- metyl 3-[[6-({2-[(metylamino)karbonyl]pyridin-4-yl}oksy)-1H-benzimidazol-2-yl]amino}tiofen-2-karboksylat,
- 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)-N-((3R,5R)-5-[(metyloksy)metyl]pyrrolidin-3-yl}pyridin-2-karboksamid,
- 5 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid,
- 4-((2-{{4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid,
- N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{4-(trifluormetyl)fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid,
- 10 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-etylpyridin-2-karboksamid,
- 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-hidroksyetyl)pyridin-2-karboksamid,
- 15 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid,
- 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2,2,2-trifluoretyl)pyridin-2-karboksamid,
- N-(4-bromfenyl)-1-metyl-5-{{2-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)pyridin-4-yl}oksy}-1H-
- 20 benzimidazol-2-amin,
- etyl (3R)-3-(metyloksy)-4-[({{4-{{2-{{4-(trifluormetyl)fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl}oksy]pyridin-2-yl}-karbonyl)amino]piperidin-1-karboksylat,
- 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[2-(dimetylamino)etyl]pyridin-2-karboksamid,
- 25 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(tetrahydrofuran-2-yl-metyl)pyridin-2-karboksamid,
- 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid,
- 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(piperidin-4-
- 30 ylmetyl)pyridin-2-karboksamid,
- 5-({2-[(3-aminopyrrolidin-1-yl)karbonyl]pyridin-4-yl}oksy)-N-(4-bromfenyl)-1-metyl-1H-benzimidazol-2-amin,
- 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[1-(difenylmetyl)azetidin-3-yl]pyridin-2-karboksamid,
- 35 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-piperidin-3-ylpyridin-2-karboksamid,

4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(1,3-tiazol-2-yl)pyridin-2-karboksamid,

4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[1-etylpyrrolidin-2-yl)-metyl]pyridin-2-karboksamid,

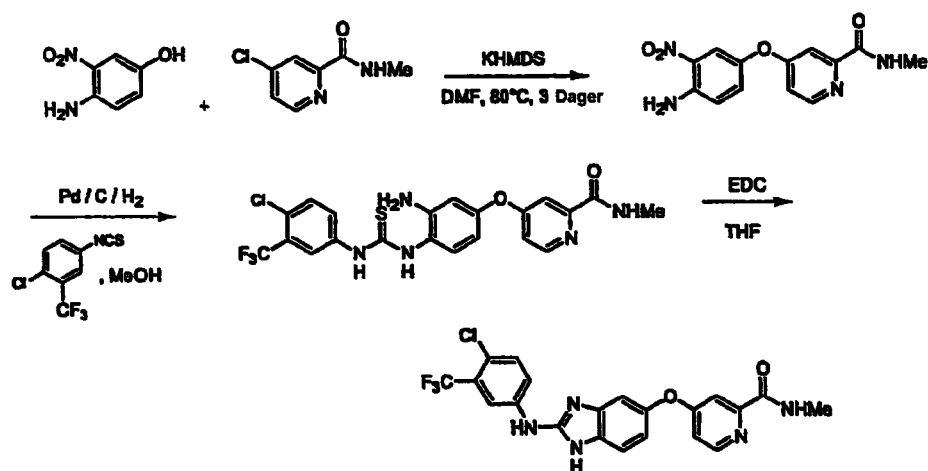
- 5 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]benzotiazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid,
4-({2-[(4-bromfenyl)amino]benzoksazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid,
og andre representative forbindelser fremsatt i eksemplene.

I foreliggende beskrivelse er det videre angitt fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene med formlene I, II, III, IV og V

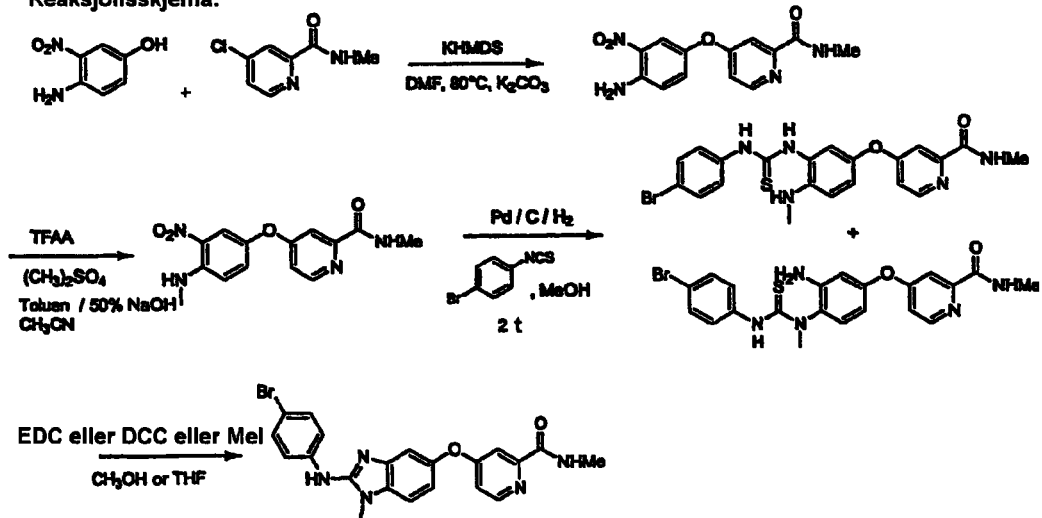
- 10 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen omfatter asymmetrisk substituerte karbonatomer. Slike asymmetrisk substituerte karbonatomer kan resultere i forbindelser ifølge oppfinnelsen som inneholder blandinger av stereoisomerer ved et bestemt asymmetrisk substituert karbonatom eller en enkel stereoisomer. Som et resultat er rasemiske blandinger, blandinger av diastereomerer så vel som enkle diastereomerer av
15 forbindelsene ifølge oppfinnelsen inkludert i foreliggende oppfinnelse. Betegnelsene "S"- og "R"-konfigurasjon, slik det anvendes heri er definert av IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, *Pure Appl. Chem* 45:13-30 (1976). Betegnelsene α og β anvendes for ringposisjoner i sykliske strukturer. α -siden av referanseplanet er den side
20 der den foretrukne substituent ligger ved den lavest nummererte posisjon. De substituenten som ligger på motsatt side av referanseplanet, betegnes β . Det er å forstå at denne anvendelsen differerer fra den for sykliske stereoparenter, der " α " betyr "under planet", og betegner absolutt konfigurasjon. Betegnelsene α - og β -konfigurasjon, slik det anvendes heri, er definert i CHEMICAL ABSTRACT INDEX GUIDE-APPENDIX
25 IV (1987), avsnitt 203.

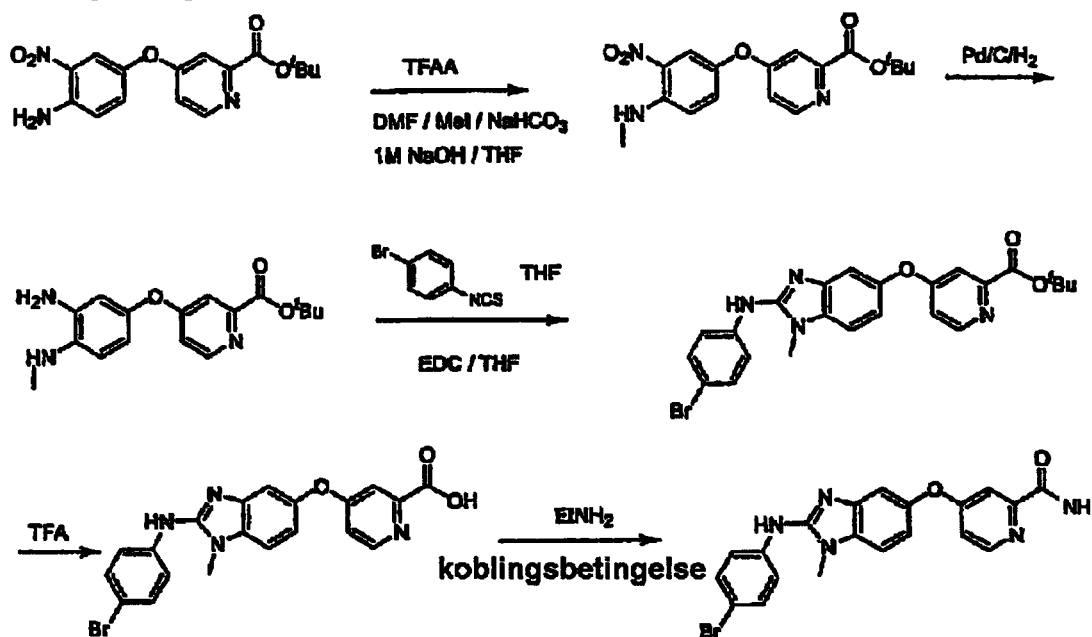
Syntetiske fremgangsmåter

- Forbindelser ifølge oppfinnelsen inneholdende en benzimidazolkjerne kan fremstilles ved anvendelse av et antall fremgangsmåter, som er kjente for fagmannen. I en fremgangsmåte kan egnete funksjonaliserte diaminer kobles med forskjellige
30 tioisocyanater for å danne intermediate tioureaforbindelser. Syklisering for dannelsen av benzimidazoldelen kan gjennomføres ved kjente betingelser, slik som ved behandling med karbodiimider eller alkylhalider som i de påfølgende reaksjonsskjemaer.

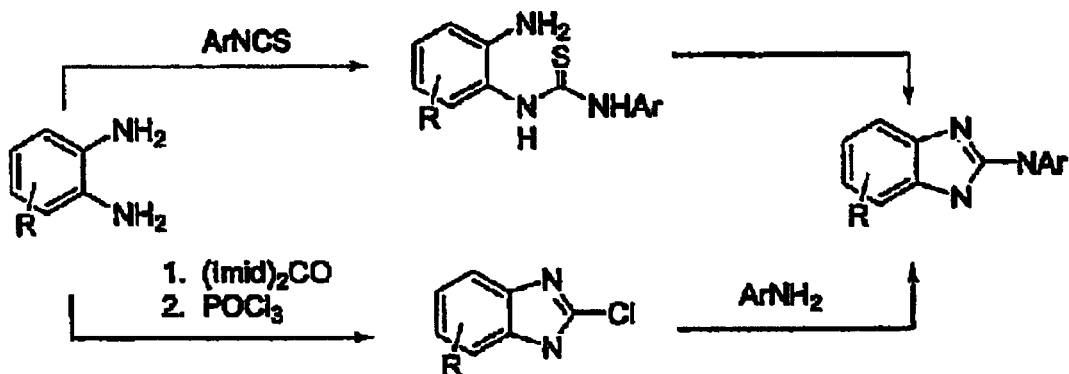


Reaksjonsskjema:

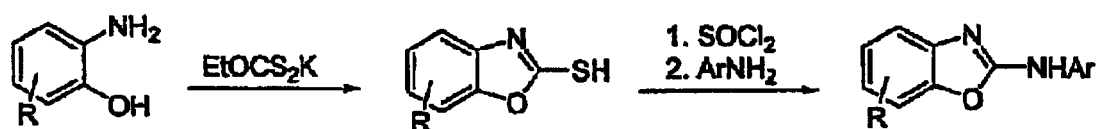


Reaksjonsskjema:

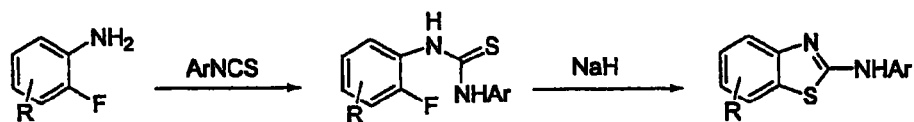
Alternativt kan diaminene omsettes sekvensielt med karbonyldiimidazol og fosforylklorid, etterfulgt av kobling med det passende aminet.



- Forbindelser inneholdende oksazolstrukturen kan på liknende måte fremstilles i henhold til fremgangsmåtene ovenfor eller ifølge andre kjente generelle fremgangsmåter. Haviv et al., (*J. Med. Chem.* 1988, 31:1719), beskriver en fremgangsmåte for etablering av oksazolkjerner hvor et hydroksyanilin behandles med etylkaliumxantat. Det resulterende sulfurylbenzoksazol kan så kloreres og kobles med et amin.

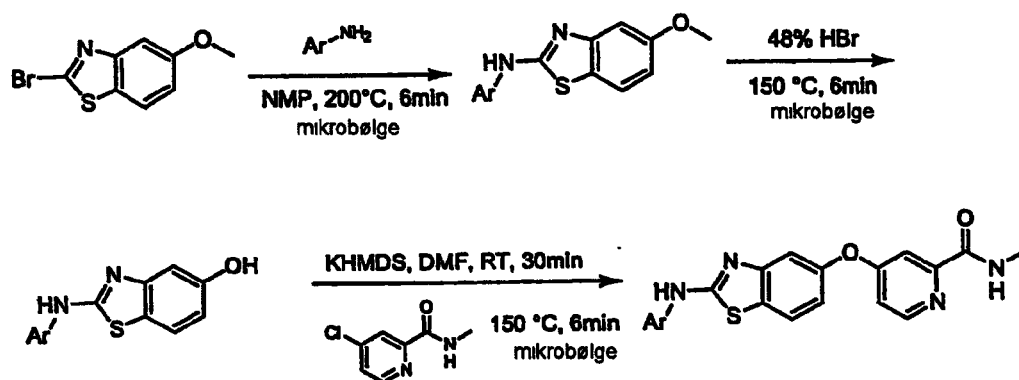


Forbindelser inneholdende en benzotiazolkjerne kan også fremstilles i henhold til kjente fremgangsmåter. Et orto-halotioisocyanat kan omsettes med et amin for å danne en tioureaforbindelse. Reduksjon med NaH gir deretter dannelsen av tiazolringen.



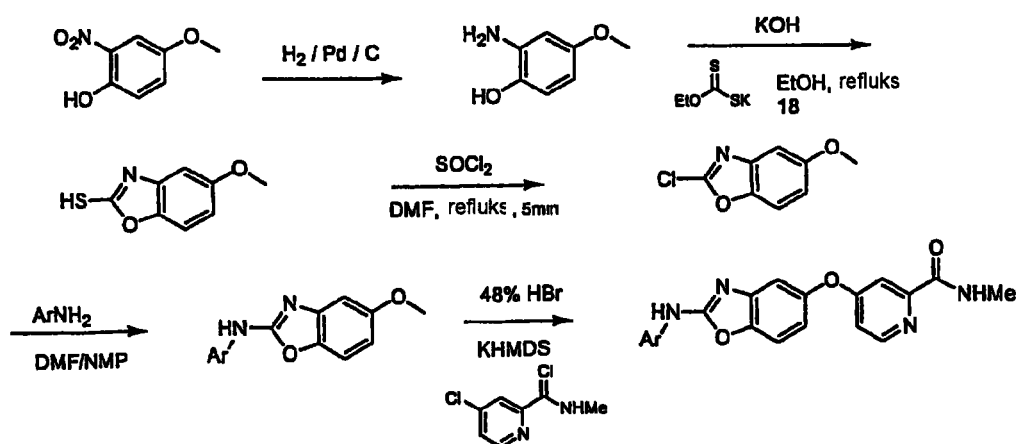
5

Benzotiazoler kan generelt substitueres i henhold til foreliggende oppfinnelse, som ved den følgende syntesevei:



10

Benzoksazoler kan generelt syntetiseres ved den følgende veien:



Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er anvendelige *in vitro* eller *in vivo* for inhibering cancercellevekst. Forbindelsene kan anvendes alene eller i sammensetninger med en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens. Egnete farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienser inkluderer for eksempel fremstillingshjelpemidler og medikamentleveringsmodifiserere og -forsterkere, som for eksempel kalsiumfosfat, magnesiumstearat, talkum, monosakkarider, disakkarider, stivelse, gelatin, cellulose, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, dekstrose, hydroksypropyl- β -syklodekstrin, polyvinylpyrrolidion, lavsmeltevokser, ionebytterharpikser og liknende, så vel som kombinasjoner av to eller flere derav. Andre egnete farmasøytisk akseptable eksipienser er beskrevet i "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., New Jersey (1991), som det henvises til for referanse.

Effektive mengder av forbindelsene ifølge oppfinnelsen inkluderer generelt enhver mengde tilstrekkelig til å påvise inhibisjon av Raf-aktivitet ved en hvilken som helst av undersøkelsene beskrevet heri, ved andre Raf-kinaseaktiviteter kjente for fagmannen, eller ved påvisning av en inhibering eller lindring av symptomer på cancer.

Mengden aktiv ingrediens som kan kombineres med bærermaterialene for å gi en enkelt doseringsform, vil variere avhengig av verten som behandles og den bestemte tilførselsmåte. Det må imidlertid forstås at det spesifikke dosenivå for en hvilken som helst bestemt pasient vil avhenge av et antall faktorer som inkluderer aktiviteten til den spesifikke forbindelses som anvendes, alder, kroppsvekt, generell helsetilstand, kjønn, diett, tilførselstid, tilførselsvei, utskillelseshastighet, medikamentkombinasjon og alvorlighetsgraden til den bestemte sykdommen som gjennomgår behandling. Den terapeutisk effektive mengde for en gitt situasjon kan lett bestemmes ved rutineeksperimentering, og er innenfor bedømmelsen til det kliniske personalet.

For formålet ifølge oppfinnelsen vil en terapeutisk effektiv dose generelt være en totalt daglig dose tilført en vert i enkle eller oppdelte doser i mengder på for eksempel fra 0,001 til 1000 mg/kg kroppsvekt daglig, og mer foretrukket fra 0,1 til 30 mg/kg kroppsvekt daglig. Doseenhets sammensetningene kan inneholde slike mengder av underoppdelinger derav som vil utgjøre den daglige doseringen.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan tilføres oralt, parenteralt eller sublinguallt ved aerosol eller sprayinhalering, rektalt eller topisk i doseringsenhetsformuleringer som inneholder vanlige, ikke toksiske, farmasøytisk akseptable bærere, adjuvanter og vehikler som ønskelig. Topisk administrasjon kan også innbefatte anvendelse av transdermal administrasjon, som transdermale plastere eller ionoforeseinnretninger. Betegnelsen "parenteral" slik den anvendes heri inkluderer subkutan-, intravenøs-, intramuskulær- eller intrasternal injeksjon, eller infusjonsteknikker.

Injiserbare preparater som for eksempel sterilt injiserbare, vandige eller oljeaktige suspensjoner, kan formuleres i henhold til litteraturen ved anvendelse av egnede dispergerings- eller fuktemidler og suspenderingsmidler. Det sterilt injiserbare preparat kan også være en sterilt injiserbar løsning eller suspensjon i et ikke toksisk, parenteralt akseptabelt fortynningsmiddel eller løsemiddel, for eksempel som en løsning i 1,3-propandiol. Blant akseptable vehikler og løsemidler som kan anvendes er vann, Ringers løsning og isotonisk natriumkloridløsning. I tillegg anvendes konvensjonelle, sterilt fikserte oljer som et løsemiddel eller suspenderingsmiddel. For dette formål kan en hvilken som helst blanding av fikserte oljer anvendes, som inkluderer syntetiske mono- eller diglyserider. I tillegg finnes anvendelse for fettsyrer som oljesyre i fremstillingen av injiserbare løsninger.

Stikkpiller for rektal medikamentadministrasjon kan fremstilles ved å blande medikamentet med en passende ikke irriterende eksipiens, slik som kakaosmør og polyetylenglykoler, som er faste ved ordinære temperaturer, og flytende ved rektal temperatur, og smelter derfor i rektum og frigir medikamentet.

Faste doseringsformer for oral administrasjon kan inkludere kapsler, tabletter, piller, pulvere og granuler. I slike faste doseringsformer kan den aktive forbindelse blandes med minst ett inert fortynningsmiddel, slik som sukrose, laktose eller stivelse. Som normal praksis kan slike doseringsformer også omfatte flere andre substanser enn inerte fortynningsmidler, for eksempel smøremidler som magnesiumstearat. Ved kapsler, tabletter og piller kan doseringsformene også innbefatte buffermidler. Tabletter og piller kan også fremstilles med enteriske belegg.

Flytende doseringsformer for oral administrasjon kan inkludere farmasøytisk akseptable emulsjoner, løsninger, suspensjoner, siruper og eliksirer inneholdende inerte fortynningsmidler som er vanlig benyttet i faget, slik som vann. Slike sammensetninger kan også innbefatte adjuvanser, som fukte-, emulgerings- og suspensjonsmidler, syklodekstriner og søtnings-, smaks- og luktemidler.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også tilføres i form av liposomer. Slik det er kjent i litteraturen er liposomer generelt avledet fra fosfolipider eller andre lipidsubstanser. Liposomer dannes ved mono- eller multilamellært hydratiserte flytende krystaller dispergert i et vandig medium. Enhver ikke toksisk, fysiologisk akseptabel og metaboliserbar væske i stand til å danne liposomer kan anvendes. De foreliggende sammensetningene i liposomform kan, i tillegg til en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse, inneholde stabilisatorer, konserveringsmidler, eksipienser og liknende. De foretrukne lipider er fosfolipider og fosfatidylkolin (lecitiner), både naturlige og syntetiske. Fremgangsmåter for å danne liposomer er kjent i litteraturen. Se for

eksempel Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, bind XIV, Academic Press, New York, N.W., side 33 *et seq.* (1976).

Mens forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres som det eneste aktivt farmasøytiske middel, kan de også anvendes i kombinasjon med ett eller flere andre midler som anvendes ved behandling av cancer. Representative midler anvendelige i kombinasjon med forbindelser ifølge oppfinnelsen ved behandling av cancer, inkluderer for eksempel irinotecan, topotecan, gemcitabin, 5-fluorouracil, leucovorin, carboplatin, cisplatin, taxanes, tezacitabin, syklofosfamid, vinca alkaloider, imatinib (Gleevec), antrasykliner, rituximab og trastuzumab så vel som andre cancerkemoterapeutiske midler.

De ovenfor nevnte forbindelsene som anvendes i kombinasjon med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, vil anvendes i terapeutiske mengder som indikert i *Physicians' Desk Reference* (PDR) 47. utg. (1993), som det henvises til for referanse, eller slike terapeutisk anvendelige mengder som vil være kjent for fagmannen.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen og de andre anticancermidlene kan administreres med den anbefalt maksimale kliniske dose eller med lavere doser. Doseringsnivåene av de aktive forbindelser i sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan varieres for å oppnå en ønsket terapeutisk respons avhengig av tilførselsmåte, sykdommens alvorlighetsgrad og pasientrespons. Kombinasjonen kan tilføres som separate sammensetninger eller som en enkelt doseringsform inneholdende begge midlene. Ved tilførsel i kombinasjon kan de terapeutiske midlene formuleres som separate sammensetninger, som gis samtidig eller ved forskjellige tidspunkter, eller de terapeutiske midlene kan gis som en enkelt sammensetning.

Antiøstrogener som tamoxifen inhiberer brystkreftvekst gjennom induksjon av cellesyklisk arrestasjon, som krever virkning av den cellesykliske inhibitor p27Kip. Det har nylig blitt vist at aktivering av Ras-Raf-MAP-kinaseveien endrer fosforyleringsstatus til p27Kip, slik at dens inhiberingsaktivitet for arrestering av cellesyklusen blir svekket, og derved bidrar til antiøstrogenre resistens (Donovan et al., *J. Biol. Chem.* 276:40888, 2001). Som rapportert av Donovan et al., endret inhibering av MAPK-signalerings gjennom behandling med MEK-inhibitor den fosforylerende status av p27 i hormongjenstridige brystkreftcellerlinjer, og ved å gjøre dette gjenopprettet hormonsensitivitet. I et aspekt kan følgende forbindelsene med formlene (I), (II), (III), (IV) og (V) anvendes i behandlingen av hormonavhengige cancerformer, slik som bryst- og prostatacancer, for å reversere hormonresistens som ofte er tilfelle ved disse cancerformene med vanlige anticancermidler.

Ved hematologiske cancerformer, som kronisk myelogen leukemi (CML), er kromosomal translokalisering ansvarlig for den grunnleggende, aktiverte BCR-AB1-tyrosinkinase. De berørte pasientene er responderende til Gleevec, et lite molekyl tyrosinkinaseinhibitor, som et resultat av inhibisjon av Ab1-kinaseaktivitet. Mange pasienter med fremskredet sykdom responderer imidlertid på Gleevec til å begynne med, men responsen avtar senere igjen på grunn av resistensgivende mutasjoner i Ab1-kinasedoménen. *In vitro* studier har vist at BCR-Av1 anvender Raf-kinaseveien for å utvise dens effekter. I tillegg tilveiebringer inhibering av mer enn én kinase i samme veien, ytterligere beskyttelse overfor resistensgivende mutasjoner. I et annet aspekt ifølge oppfinnelsen anvendes følgende forbindelsene med formlene (I), (II), (III), (IV) og (V) i kombinasjon med minst ett ytterligere middel, slik som Gleevec, i behandlingen av hematologiske cancere, som kronisk myelogen leukemi (CML), for å reversere eller hindre resistens til minst ett ytterligere middel.

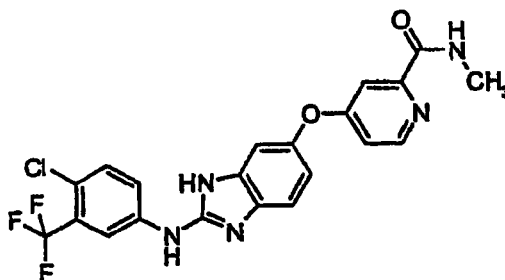
Foreliggende oppfinnelse vil lettere bli forstått med referanse til de påfølgende eksempler, som er gitt for illustrasjon og er ikke ment å begrense den foreliggende oppfinnelse.

Representative sidekjerder for anvendelse i forbindelsene i de påfølgende eksemplene, kan generelt fremstilles i henhold til de følgende fremgangsmåter:

Eksempel 1

Syntese av 4-[(2-{[4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-6-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid

Forbindelsen 4-[(2-{[4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-6-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid ble syntetisert som følger:



25

Trinn 1. Syntese av 4-[(4-amino-3-nitrofenyl)oksy]-N-metylpyridine-2-karboksamid:

En blanding av 4-amino-3-nitrofenol (1 ekv.) og kalium bis(trimetylsilyl)amid (2 ekv.), ble rørt i dimetylformamid i 2 timer ved romtemperatur. Til denne blandingen ble det tilsatt (4-kloro(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid (1 ekv.) og kaliumkarbonat

30

(1,2 ekv.), og blandingen ble rørt ved 90 °C i 3 dager. Reaksjonsblanding ble så konsentrert og delt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble separert og vasket med saltvann, tørket, filtrert og konsentrert i vakuum, som ga et brunt, fast stoff. Rensing på silikagel (2 % trietylamin/50 % etylacetat i heksan) ga

- 5 4-[(4-amino-3-nitrofenyl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid som et oransje, fast stoff. Produktet ga tilfredsstillende NMR. HP-LC, 3,39 min; MS: MH⁺ = 289.

Trinn 2. Syntese av 4-[(3,4-diaminofenyl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid:

- Blanding inneholdende [4-(3-amino-4-nitrofenoksy)(2-pyridyl)]-N- i metanol
10 med katalytisk mengde 10 % Pd/C, ble hydrogenert inntil den gule fargen forsvant, som ga aminproduktet. HPLC, 2,5 min; MS: MH⁺ = 259.

Trinn 3. Syntese av 4-[(2-{[4-kloro-3-(trifluormetyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-6-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid:

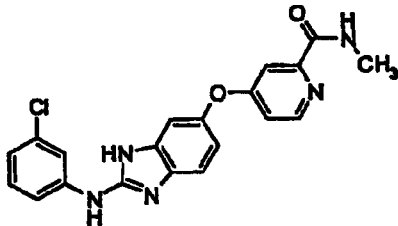
- 15 Blanding inneholdende 4-[(3,4-diaminofenyl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid (1 ekv.) og 4-kloro-3-(trifluormetyl)benzenisotiocyanat (1 ekv.) i tetrahydrofuran, ble rørt ved romtemperatur i 16 timer, som ga den korresponderende tiourea. Til den resulterende blandingen ble det tilsatt 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid (2 ekv.), og blandingen ble rørt i
20 ytterligere 10 timer. Blanding ble konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble vasket med saltvann og tørket. Rensing på HPLC ga 4-[(2-{[4-kloro-3-(trifluormetyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-6-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid. MS: MH⁺ = 462.

25

Eksempel 2-108

Forbindelsene vist i den påfølgende tabell 1 (eksemplene 2 til 108) ble fremstilt ved å følge fremgangsmåten beskrevet for eksempel 1.

Tabell 1

Eks.	Struktur	Navn	MH ⁺
2		4-((2-[(3-klorofenyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	394

Eks.	Struktur	Navn	MH+
3		4-({2-[4-bromfenyl]amino}-1H-benzimidazol-6-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	440
4		4-({2-[(3-kloro-4-fluorfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-6-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	412
5		N-metyl-4-{{2-(fenylamino)-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	360
6		4-[(2-{{4-bromo-2-(trifluormetyl)fenyl}amino}-1H-benzimidazol-6-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	508
7		N-metyl-4-({2-[(2-metylpropyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl)oksy)pyridin-2-karboksamid	340
8		4-[(2-{{4-(dimetylamino)-naftalen-1-yl}amino}-1H-benzimidazol-6-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	453

Eks.	Struktur	Navn	MH+
9		N-metyl-4-((2-[(4-nitrofenyl)-amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	405
10		N-metyl-4-((2-[(fenylkarbonyl)-amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	388
11		N-metyl-4-((2-[(fenylmetyl)-amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	374
12		metyl 4-{{6-((2-[(metylamo)karbonyl]pyridin-4-yl}oksy)-1H-benzimidazol-2-yl}amino}-benzoat	418
13		4-((2-[(4-klorfenyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	394
14		4-[(2-{{2-(etylloksy)fenyl}amino}-1H-benzimidazol-6-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	404

Eks.	Struktur	Navn	MH+
15		N-metyl-4-({2-[(2-morfolin-4-yletyl)-amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	397
16		4-({2-[(4-jodfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	486
17		N-metyl-4-[(2-{[4-(trifluormetyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-6-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	428
18		4-({2-[(furan-2-ylmetyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	364
19		4-({2-[(4-brom-3-metylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	453
20		4-({2-[(4-acetylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	402

Eks.	Struktur	Navn	MH+
21		N-metyl-4-((2-((2,4,6-trimetylphenyl)amino)-1H-benzimidazol-6-yl)oksy)pyridin-2-karboksamid	402
22		4-((2-([4-(1,1-dimetyletyl)-fenyl]amino)-1H-benzimidazol-6-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	416
23		4-((2-((2-bromfenyl)amino)-1H-benzimidazol-6-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	440
24		4-((2-((3-bromfenyl)amino)-1H-benzimidazol-6-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	440
25		4-((2-((2-klorfenyl)amino)-1H-benzimidazol-6-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	394
26		metyl 3-([6-((2-((metylamino)-karbonyl]pyridin-4-yl)oksy)-1H-benzimidazol-2-yl]amino}tiofen-2-karboksylat	424

Eks.	Struktur	Navn	MH+
27	Kiral	4-({2-[(4-bromofenyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)-N-((3R,5R)-5-[(metyloksy)metyl]-pyrrolidin-3-yl)pyridin-2-karboksamid	539
28		(4-{2-[(2,5-difluorfenyl)amino]-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	395,3
29		(4-{2-[(2,4-difluorfenyl)amino]-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	395,3
30		N-metyl[4-(2-{[2-(trifluormetyl)fenyl]amino}-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-karboksamid	427,3
31		(4-{2-[(3,4-diklorfenyl)amino]-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	428,2
32		N-metyl(4-{2-[(2-metyltiofenyl)-amino]-benzimidazol-5-yloksy}-(2-pyridyl))-karboksamid	405,4
33		N-metyl(4-{2-[(4-metyltiofenyl)-amino]-benzimidazol-5-yloksy}-(2-pyridyl))-karboksamid	405,4
34		(4-{2-[(2-metoksyfenyl)amino]-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	389,4

Eks.	Struktur	Navn	MH+
35		(4-{2-[(2-fluorofenyl)amino]-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	377,3
36		N-metyl(4-{2-[(4-sulfamoylphenyl)amino]-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-karboksamid	438,4
37		N-metyl[4-(2-{[2-(trifluorometoksy)fenyl]amino}-benzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]karboksamid	443,3
38		(4-{2-[(3,4-dimetoksyfenyl)amino]-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	419,4
39		[4-(2-{[2-fluor-5-(trifluormetyl)-fenyl]amino}-benzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid	445,3
40		(4-{2-[(2,4-diklorofenyl)amino]-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	428,2
41		N-metyl[4-(2-{[3-(trifluormetyl)fenyl]amino}-benzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]karboksamid	427,3
42		(4-{2-[(3-metoksyfenyl)amino]-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	389,4
43		N-metyl(4-{2-[(2-fenylfenyl)amino]benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-karboksamid	435,4

Eks.	Struktur	Navn	MH+
44		[4-(2-([2-kloro-5-(trifluormetyl)-fenyl]amino)-benzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid	461,8
45		(4-{2-[(2,5-dimetoksyfenyl)amino]-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	419,4
46		(4-{2-[(3,5-difluorofenyl)-amino]-benzimidazol-5-yloksy}-(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	395,3
47		(4-{2-[(2-etylfenyl)-amino]-benzimidazol-5-yloksy}-(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	387,4
48		(4-{2-[(3,5-difluorofenyl)-amino]-benzimidazol-5-yloksy}-(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	395,4
49		[4-(2-([3,5-bis(trifluormetyl)-fenyl]amino)-benzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid	495,4
50		(4-{2-[(2-metoksy-5-metylfenyl)amino]benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	403,4
51		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-6-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	452,3
52		N-metyl[4-(2-{[2-(myletyl)-fenyl]amino}-benzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]karboksamid	401,4
53		(4-{2-[(2-metoksy-4-nitrofenyl)amino]benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	434,4

Eks.	Struktur	Navn	MH+
54		(4-{2-[(3,5-dimetoksyfenyl)amino]-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	420,1
55		(4-{2-[(5-kloro-2,4-(dimetoksyfenyl)amino]-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	454,1
56		N-metyl-4-[(2-{[2-(1-metyletyl)-fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	402,5
57		N-metyl-4-[(2-{[2-(metyloksy)-4-nitrofenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	435,4
58		4-({2-[(4-etylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	388,4
59		4-[(2-{[3,5-bis(metyloksy)-fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	420,4
60		4-[(2-{[5-klor-2,4-bis-(metyloksy)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	545,9
61		4-({2-[(4-sykloheksylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	442,5

Eks.	Struktur	Navn	MH+
62		4-((2-[(3,4-difluorfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	396,4
63		4-((2-[(3,4-dimetylphenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	388,4
64		4-((2-[(4-brom-3-klorfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	473,7
65		4-((2-[(4-butylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	416,5
66		N-metyl-4-[(2-[[4-(1-metyletyl)-fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	402,5
67		4-((2-[(2,6-diklorfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	429,3
68		N-metyl-4-[(2-[[4-(fenyloksy)-fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	452,5

Eks.	Struktur	Navn	MH+
69		4-({2-[(3,5-dimetylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	388,4
70		4-[(2-{[4-(dietylamino)fenyl]-amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	431,5
71		4-({2-[(4-klor-2-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	408,9
72		4-({2-[(4-brom-2-klorfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	473,7
73		4-[(2-{[2-brom-4-(1-metyletyl)-fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	481,4
74		4-({2-[(2-klor-4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	408,9
75		4-({2-[(2-brom-4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	4533
76		4-[(2-{[2-klor-4-(trifluormetyl)-fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	462,8

Eks.	Struktur	Navn	MH+
77		4-({2-[(4-klor-2-fluorolfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	412,8
78		4-{{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	400,5
79		4-({2-[(2,5-dimetylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	388,4
80		4-({2-[(4-fluor-2-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	392,4
81		N-metyl-4-({2-[(2,3,5-trifluorfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	414,4
82		4-({2-[(2-klor-5-fluorfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	412,8
83		4-({2-[(4-brom-3-fluorfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	457,3
84		4-[(2-{{3-(1,1-dimetyletyl)-fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	416,5
85		4-({2-[(2,4-dibromofenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	518,2

Eks.	Struktur	Navn	MH+
86		4-((2-((3-klor-4-fluorofenyl)-amino)-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	412,8
87		4-[(2-{{4-brom-2-(trifluormetyl)-fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	507,3
88		4-((2-((2,5-diklorofenyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	429,3
89		N-metyl-4-{{(2-((4-(trifluormetyl)oksy)fenyl}amino)-1H-benzimidazol-5-yl)oksy}pyridin-2-karboksamid	444,4
90		4-{{2-((1,3-benzodioksol-5-yl)-amino)-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	404,4
91		4-((2-((3-kloro-4-metylfenyl)-amino)-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	408,9
92		4-((2-((4-kloro-3-metylfenyl)-amino)-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	408,9
93		4-[(2-{{3-klor-4-(trifluormetyl)-fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	462,8

Eks.	Struktur	Navn	MH+
94		4-[(2-{[4-fluor-3-(trifluormetyl)-fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	446,4
95		4-[(2-{[(4-kloro-3-fluorofenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	412,8
96		4-{[2-(4-bromo-2-[(trifluorometyl)oksy]fenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	523,3
97		N-metyl-4-[(2-{[3-(metyltio)-fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	406,5
98		N-metyl-4-[(2-{[4-(metyloksy)-fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	390,4
99		4-[(2-{[3-etylfenyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	388,4
100		N-metyl-4-[(2-{[4-[(trifluormetyl)tio]fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy]pyridin-2-karboksamid	460,4
101		4-[(2-{[4-fluorfenyl]-amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	378,4

Eks.	Struktur	Navn	MH+
102		N-metyl-4- {[2-({3-[(trifluormetyl)tio]fenyl} amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-pyridin-2-karboksamid	460,4
103		N-metyl-4- [(2- {[4-metyl-3-(trifluormetyl)fenyl] amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	442,4
104		4-({2-[(4-brom-2-fluorofenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	457,3
105		4-[(2- {[5-klor-2-(metyloksy)-fenyl] amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	424,9
106		N-metyl-4- [(2- {[4-(metyloksy)-1,1'-bifenyl-3-yl] amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	466,5
107		4-({2-[(3-fluorofenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	378,4
108		4- {[2-({3-bromo-4-[(trifluorometyl)oksy]fenyl}-amino)-1H-benzimidazol-5-yl]-oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	523,3

Eksempel 109Syntese av (4-{2-[(4-bromfenyl)amino]benzotiazol-5-yloksi}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid

5 Trinn 1. Syntese av 2-brom-5-metoksybenzotiazol

En løsning av brom (3,6 ekv.) i kloroform (0,75 M), ble dråpevis tilsatt i løpet av 1 time til en rørt suspensjon av 5-metoksy-2-merkaptobenzotiazol (1 ekv.) i kloroform ved 0 °C. Blandingen ble rørt i 30 minutter før den sakte ble tilsatt vann og rørt i ytterligere 20 minutter. Blandingen ble filtrert for å fjerne et kremet, fast stoff. Den
 10 organiske fase ble tørket og fordampet, som ga et brunt, fast stoff. Det brune faste stoffet ble løst i eter og filtrert. Resten ble vasket med eter, og filtratet og vaskingene ble kombinert, fordampet og kromatografert (4:1 heksan:etylacetat), som ga
 tittelforbindelsen som et blekt, gult, fast stoff. MS: $MH^+ = 244$

15 Trinn 2. Syntese av (4-bromfenyl)(5-metoksybenzotiazol-2-yl)amin

Blandingen inneholdende 2-brom-5-metoksybenzotiazol-2-yl)amin (2 ekv.) og diisopropyletylamin, ble utsatt for mikrobølger i NMP ved 220 °C. Den resulterende blandingen ble konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble vasket med saltvann og tørket. Rensing på silikagel ga det ønskete produkt.
 20 MS: $MH^+ = 335$

Trinn 3. Syntese av 2-[(bromfenyl)amino]benzotiazol-5-ol

Blandingen av (4-bromfenyl)(5-metoksybenzotiazol-2-yl)amin og hydrobromidsyre (48 %), ble utsatt for mikrobølger ved 150 °C i 6 minutter for å oppnå
 25 det ønskete produkt. MS: $MH^+ = 321$

Trinn 4. Syntese av (4-{2-[(4-bromfenyl)amino]benzotiazol-5-yloksi}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid:

Blandingen inneholdende 2-[(4-bromfenyl)amino]benzotiazol-5-ol (1 ekv.), og
 30 kaliumbis(trimetylsilyl)amid (4 ekv.), ble rørt i dimetylformamid i 30 minutter ved
 romtemperatur. Til denne blandingen ble det tilsatt (4-klor(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid (1 ekv.) og kaliumkarbonat (1,2 ekv.), og utsatt for mikrobølger i 6 minutter ved 150 °C. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble separert og vasket med saltvann, tørket,
 35 filtrert og konsentrert. Rensing på Prep LC ga det ønskete produkt. MS: $MH^+ = 455$

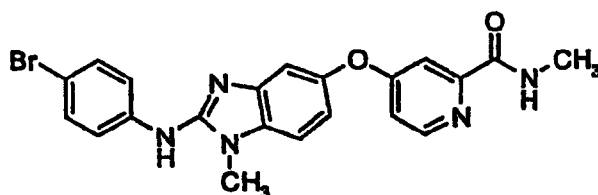
Hvert av eksemplene 110 til 119 gitt i den påfølgende tabell 2, ble syntetisert i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 109:

Tabell 2.

Eks.	Struktur	Navn	MH+
110		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-benzotiazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	455
111		(4-{2-[(4-klorfenyl)amino]-benzotiazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	411,1
112		N-metyl(4-{2-[(4-metylfenyl)amino]benzotiazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karboksamid	442,4
113		N-metyl[4-(2-{[4-(trifluorometoksy)fenyl]-amino}benzotiazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]-karboksamid	457,3
114		(4-{2-[(4-butylfenyl)amino]-benzotiazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	424,9
115		N-metyl[4-(2-{[4-(metyletyl)-fenyl]amino}benzotiazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]-karboksamid	466,5
116		(4-{2-[(3,4-diklorfenyl)amino]-benzotiazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	378,4
117		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-benzotiazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-morfolin-4-yletyl)-karboksamid	523,3
118		N-((3R)pyrrolidin-3-yl)(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-benzotiazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karboksamid	510
119		N-[(3R,5R)-5-(metoksymetyl)-pyrrolidin-3-yl](4-{2-[(4-bromfenyl)amino]benzotiazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karboksamid	554,1

Eksempel 120aSyntese av 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid

- 5 Forbindelsen 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid ble syntetisert som følger:



Trinn 1. Syntese av 4-{{3-amino-4-(metylamino)fenyl}oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid:

- 10 En løsning av 4-[(4-amino-3-nitrofenyl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid (1 ekv) i metylenklorid, ble behandlet med trifluoreddiksyreanhydrid (1 ekv.) og rørt i 10 minutter ved 0 °C. Reaksjonen ble stoppet med mettet NaHCO₃ løsning. Det organiske sjiktet ble separert og vasket med vann og saltvann, tørket og fordampet.
MS: MH⁺ = 385,2

- 15 Til en løsning av trifluoracetamid (1 ekv) i en blanding med toluen, acetonitril og natriumhydroksidløsning (50 %), ble det tilsatt benzyltrimetylammoniumklorid (1 ekv.) og dimetylsulfat (1,2 ekv). Den bifasiske blandingen ble rørt over natten ved romtemperatur og fordampet. Blandingens ble tatt opp i etylacetat, vasket med vann og saltvann, og tørket og fordampet. Råproduktet ble enset med kolonnekromatografi, eluert med 1:1 heksan:etylacetat, fulgt av 2 % trietylamin i 1:1 heksan:etylacetat, fulgt av 2 % trietylamin i 1:1 heksan:etylacetat, som ga N-metyl-4-{{4-(metylamino)-3-nitrofenyl}oksy}pyridin-2-karboksamid som et rødaktig, oransje, fast stoff.
20 MS: MH⁺ = 303,1.

- Løsningen av nitrometylanilin i metanol ble behandlet med 5 % palladium på karbon, og blandingen ble rørt under hydrogenatmosfære i 15 minutter (inntil den gule fargen forsvant) ved romtemperatur. Blandingens ble filtrert, og filtratet ble konsentrert, og ga 0,36 g av diaminet 4-{{3-amino-4-(metylamino)fenyl}oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid. MS: MH⁺ = 273,3.

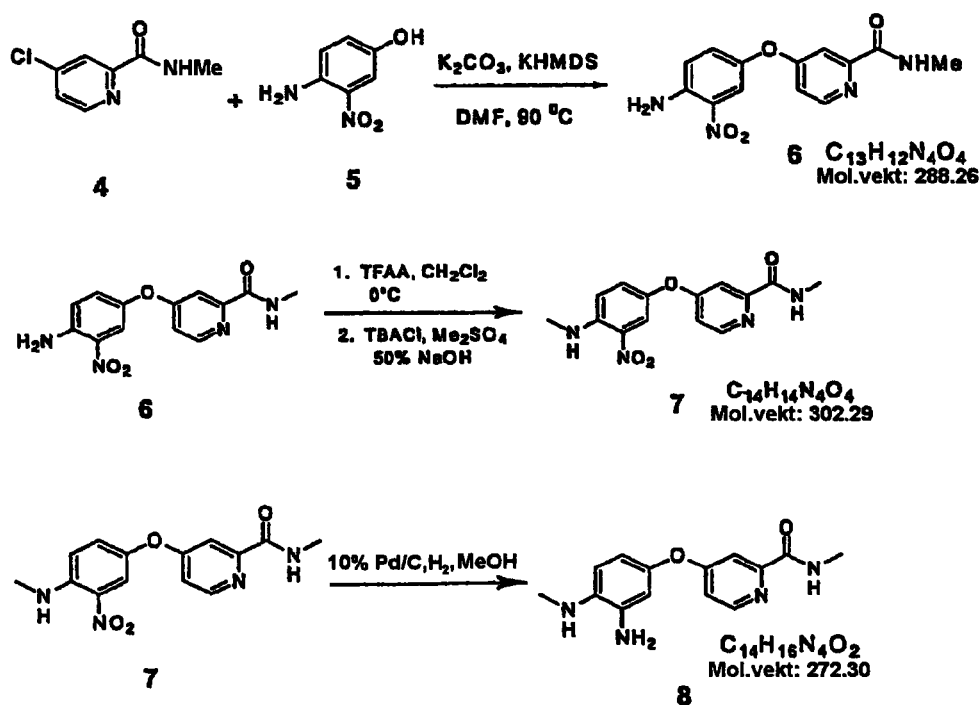
Trinn 2. Syntese av 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid:

En løsning av diaminet 4-{{3-amino-4-(metylamino)fenyl}oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid (1 ekv) i metanol, ble behandlet med 4-bromfenylisotiocyanat (1 ekv) og rørt ved 60 °C-65 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, metyljodid (1 ekv) ble tilsatt og blandingen ble rørt over natten ved 60 °C. Reaksjonsblandingen ble kjølt til romtemperatur, fordampet, tatt opp etylacetat og så vasket med vann og saltvann, tørket og fordampet under redusert trykk. Kolonnekromatografi ved anvendelse av et gradientløsemiddelsystem av heksan og etylacetat og enten 1:1 metylenklorid og aceton, eller 5 % metanol i metylenklorid ga produktet som et halvhvitt pulver. MS: $MH^+ = 452,3$.

Eksempel 120b

Alternativ syntese av 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid

Trinn 1. Syntese av N-metyl {4-[4-(metylamino)-3-aminofenoksy](2-pyridyl)}karboksamid:



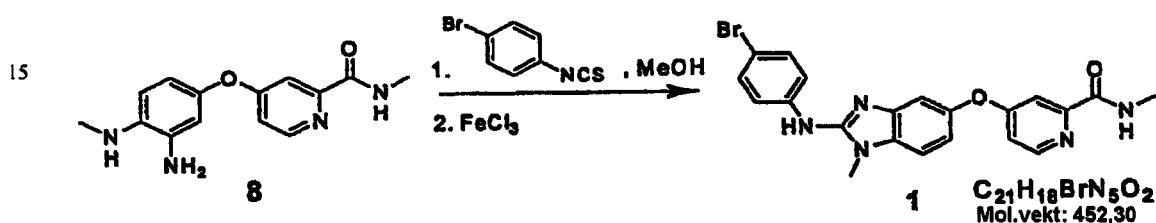
En blanding av 4-amino-3-nitrofenol **5** (1,0 g, 6,4 mmol), kalium bis(trimetylsilyl)amid (2,58 g, 12,8 mmol), ble rørt i 50 ml DMF i 2 timer ved romtemperatur. Til denne blandingen ble det tilsatt (4-klor(2-pyridyl))-*N*-metylkarboksamid **4** (1,09 g, 6,4 mmol) og kaliumkarbonat (0,5 g, 7,6 mmol), og rørt ved 90 °C over natten. Reaksjonsblanding ble så konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble separert og vasket med saltvann (2 x 10 ml), tørket, filtrert og konsentrert i vakuum, som ga et brunt, fast stoff. Rensing på silikagel med 2 % trietylamin i 50 % etylacetat i heksan ga 1,3 g (utbytte 72 %) av [4-(4-amino-3-nitrofenoksy)(2-pyridyl)]-*N*-metylkarboksamid **6** som et oransje, fast stoff: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 6,95 (ddd, *J* = 0,7, 2,5, 5,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,18 (br s, 2H), 3,00 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H). Smeltepunkt 208-210 °C dek; LCMS *m/z* 289,2 (MH⁺), *t_R* = 1,92 min.

En 500 ml, trehalset, rundbunnet kolbe med mekanisk røring ble tilsatt nitroanilin **6** (10,0 g, 34,8 mmol) og CH₂Cl₂ (175 ml). Den resulterende suspensjonen ble avkjølt til 0 °C, og TFAA (9,5 ml, 14,1 g, 67,0 mmol) ble tilsatt i løpet av 16 timer, mens kjølebadet fikk utgå.² Etter at reaksjonsblanding ble ansett for å være fullstendig med TLC TLC,³ ble TBACl (5,2 g, 17,5 mmol)⁴ og dimetylsulfat (6,7 ml, 8,9 g, 70,0 mmol) tilsatt, fulgt av 50 % vandig 140 ml NaOH løsning. Den resulterende reaksjonsblanding ble avkjølt på isbad, og kraftig rørt i 1,5 timer ved romtemperatur.^{3,5,6} Reaksjonsblanding ble deretter helt over i isvann og de resulterende fasene ble fordelt og separert. Den vandige fase ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 100 ml), de kombinerte, organiske sjiktene ble vasket med saltvann (2 x 100 ml), tørket (MgSO₄) og konsentrert. Den urene resten ble renset ved rekrystallisering (1:3, etanol:vann), som ga 8,36 g (27,7 mmol, 79 %) av **7** som fine, røde nåler: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (dd, *J* = 0,5, 4,9 Hz, 1H), 8,07 (br d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 0,5, 2,9 Hz, 1H), 7,27 (ddd, *J* = 0,5, 2,9, 9,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 2,7, 5,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,07 (d, *J* = 5,1 MHz, 3H), 3,00 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 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. Smeltepunkt 164-166 °C. LCMS *m/z* 303,4 (MH⁺), *t_R* = 2,37 min.

En suspensjon av nitroanilin **7** (5,0 g, 16,5 mmol) i metanol, ble overstrømmet med N₂ i 20 minutter, hvorefter 10 % Pd/C (0,88 g, 0,8 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblanding ble overstrømmet med H₂ og holdt under en H₂ atmosfære over natten i romtemperatur. Reaksjonsblanding ble overstrømmet med N₂ og filtrert

gjennom Celite. De oppsamlete, faste stoffene ble vasket med EtOAc (3 x 50 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket (MgSO_4) og konsentrert, som ga 4,35 g (16,0 mmol, 97 %) av et offwhite, fast stoff som **8**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,67 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 2,5, 5,5$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 2,5, 8,5$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 2,98 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H), 2,86 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, 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. Smeltepunkt 153-156 °C dek.; LCMS m/z 273,3 (MH^+), $t_R = 1,66$ min.

Trinn 2. Syntese av (4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-*N*-metylkarboksamid:



En 250 ml rundbunnet kolbe ble tilsatt 4-bromfenylisotiocyanat¹ (2,17 g, 10,1 mmol), diamin **8** (2,74 g, 10,1 mmol), og MeOH (40 ml), og reaksjonen foregikk ved romtemperatur over natten. Jernklorid (2,43 g, 15 mmol) ble tilsatt, og den resulterende, røde reaksjonsblanding ble rørt over natten. Reaksjonsblanding ble fordelt med EtOAc (100 ml) og vann (100 ml), og filtrert gjennom Celite. Sjiktene ble separert, og den vandige fasen ble nøytralisert (pH 7) med mettet Na_2CO_3 løsning. Den resulterende vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc (100 ml) og blandingen ble filtrert gjennom Celite. Fasene ble separert og den vandige fase ble igjen ekstrahert og filtrert. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med 250 ml saltvann, tørket med MgSO_4 og konsentrert til å gi et brunt, fast stoff. Den urene resten ble rensert ved triturerings i varm toluen for å gi 2,22 g (4,95 mmol, 49 %) av et lysebrunt, fast stoff, som **1**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,07 (br d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,44 (app dd, $J = 8,8, 20,6$ Hz, 4H), 7,05 (m, 3H), 6,78 (dd, $J = 2,2, 8,5$ Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,00 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H). Smeltepunkt 251-254 °C dek.; LCMS m/z 452,2 (MH^+), $t_R = 2,17$ min.

Eksempel 121-384

Forbindelsene angitt i den påfølgende tabell 3 (eksemplene 121 til 384), ble fremstilt ved å følge fremgangsmåten beskrevet for eksempel 120a.

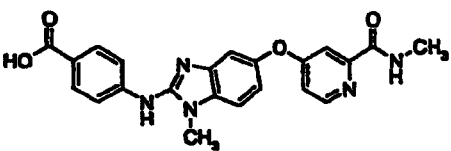
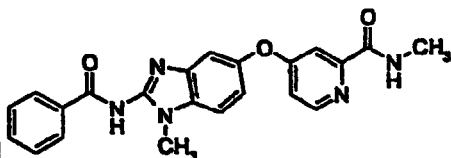
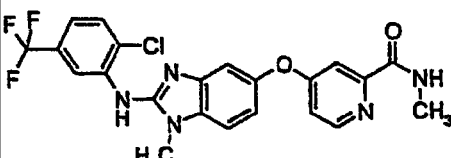
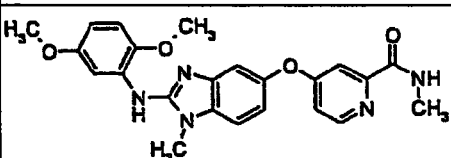
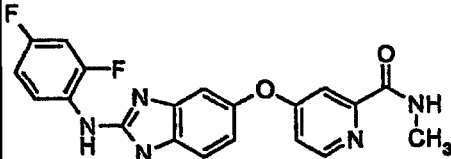
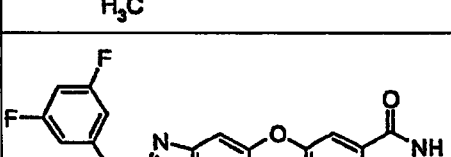
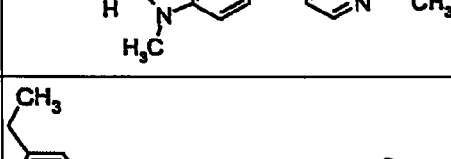
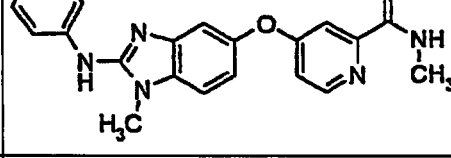
5

Tabell 3

Eks.	Struktur	Navn	MH+
121		4-[(2-{[4-kloro-3-(trifluormetyl)-fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	476,1
122		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{[4-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	442
123		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yl-oksy}-(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	452,0
124		(4-{2-[(4-klorofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yl-oksy}-(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	408,1
125		(4-{2-[(4-jodofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yl-oksy}-(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	500,1
126		N-metyl(4-{1-metyl-2-[(4-metylfenyl)amino]-benzimidazol-5-yl-oksy}(2-pyridyl))karboksamid	388,2
127		N-metyl(4-{1-metyl-2-[(4-fenoksyfenyl)amino]-benzimidazol-5-yl-oksy}(2-pyridyl))karboksamid	466,2
128		N-metyl[4-(1-metyl-2-{[4-(trifluorometoksy)fenyl]amino}-benzimidazol-5-yl-oksy)(2-pyridyl)]karboksamid	458,2

Eks.	Struktur	Navn	MH+
129		(4-{2-[(4-butylfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}-(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	430,2
130		(4-{2-[(4-brom-3-fluorfenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}-(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	470,1
131		N-metyl(4-{1-metyl-2-[(4-nitrofenyl)amino]benzimidazol-5-yloksy}-(2-pyridyl))-karboksamid	419,2
132		N-metyl[4-(1-metyl-2-{[4-(metyletyl)fenyl]amino}-benzimidazol-5-yloksy)-(2-pyridyl)]-karboksamid	416,3
133		(4-{2-[(3,4-diklorfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}-(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	442,1
134		(4-{2-[(4-brom-3-metylfenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}-(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	466,1
135		(4-{2-[(3,4-dimetylfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}-(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	402,2
136		(4-{2-[(3-klor-4-fluorofenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}-(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	426,1
137		metyl 4-({1-metyl-5-[2-(N-metylkarbamoyl)(4-pyridyl-oksy)]benzimidazol-2-yl}amino)-benzoat	432,2
138		(4-{2-[(4-bromo-3-klorofenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}-(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	486,0

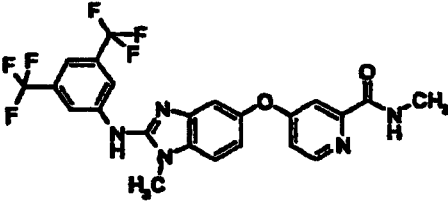
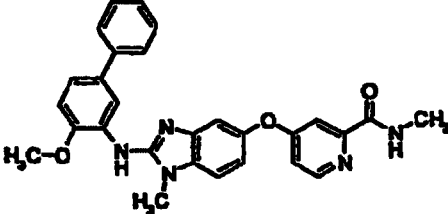
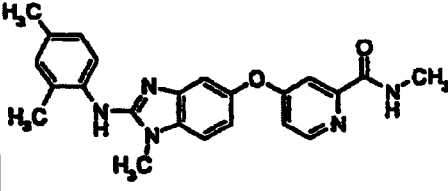
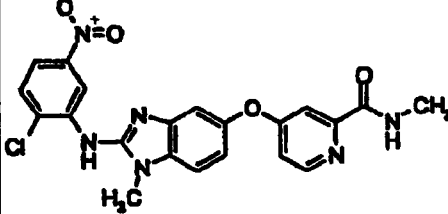
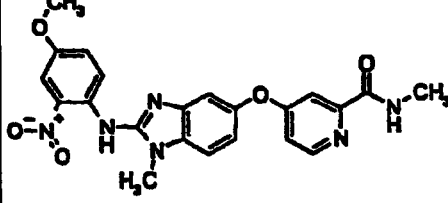
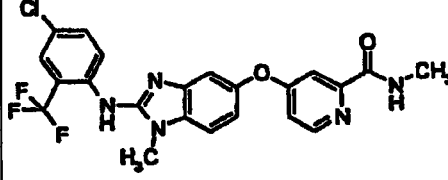
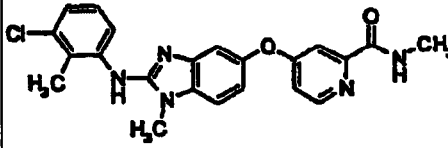
Eks.	Struktur	Navn	MH+
139		(4-{2-[(3-bromofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	452,1
140		(4-{2-[(4-acetylfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	416,2
141		[4-(2-{[4-(tert-butyl)fenyl]-amino}-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid	430,2
142		(4-{2-[(4-metoksyfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	404,2
143		(4-{2-[(4-sykloheksylfenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	456,2
144		(4-{2-[(3,4-difluorfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	410,2
145		(4-{2-[(4-metoksy-2-metylfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	418,2
146		(4-{2-[(3-klorfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	408,1
147		(4-{2-[(3-fluorofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	392,2

Eks.	Struktur	Navn	MH+
148		4-({1-metyl-5-[2-(N-metylkarbamoyl)(4-pyridyloksy)]benzimidazol-2-yl} amino)-benzosyre	418,2
149		N-metyl{4-[1-metyl-2-(2-fenylkarbonylamino)-benzimidazol-5-yloksy](2-pyridyl)}-karboksamid	402,2
150		[4-(2-{[2-klor-5-(trifluormetyl)fenyl]-amino}-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid	476,1
151		(4-{2-[(2,5-dimetoksyfenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	434,2
152		(4-{2-[(2,4-difluorofenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	410,2
153		(4-{2-[(3,5-difluorofenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	410,2
154		(4-{2-[(4-etylfenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	402,2
155		(4-{2-[(4-klorofenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	408,1

Eks.	Struktur	Navn	MH+
156		(4-{2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	466,1
157		(4-{2-[(2-metoksy-4-nitrofenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	448,4
158		N-metyl[4-(1-metyl-2-{2-(trifluormetyl)fenyl}amino)-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl)]karboksamid	441,4
159		(4-{2-[(3-metoksyfenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	403,4
160		(4-{2-[(2-etylfenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	401,4
161		(4-{2-[(2,5-difluorofenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	409,3
162		(4-{2-[(2,6-diklorofenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	442,3
163		(4-{2-[(4-etylfenyl)amino]-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	388,2
164		N-metyl(4-{1-metyl-2-[(2-metylthiofenyl)amino]-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karboksamid	420,1

Eks.	Struktur	Navn	MH+
165		N-metyl(4-{1-metyl-2-[(4-metyltiofenyl)amino]-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karboksamid	420,1
166		N-metyl[4-(1-metyl-2-{[2-(trifluormetoksy)fenyl]amino}-benzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]karboksamid	458,1
167		[4-(2-{[2-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl]amino}-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid	460,1
168		(4-{2-[(4-cyanofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	399,1
169		N-metyl[4-(1-metyl-2-{[3-(trifluormetoksy)fenyl]amino}-benzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]karboksamid	442,1
170		N-metyl[4-(1-metyl-2-{[2-(metyletyl)fenyl]amino}-benzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]karboksamid	416,2
171		(4-{2-[(5-klor-2,4-dimetoksyfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	468,2
172		N-metyl(4-{1-metyl-2-[(2-fenylfenyl)amino]-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karboksamid	450,2

Eks.	Struktur	Navn	MH+
173		(4-{2-[(3-ethylfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	402,2
174		(4-{2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	392,1
175		(4-{2-[(4-bromofenyl)amino]-1-etylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	466,1
176		(4-{2-[(4-aminofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	389,2
177 (syntese som 1 eks. 1)		N-metyl[4-(1-metyl-2-{[4-(metylamino)fenyl]amino}-benzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]karboksamid	403,2
178 (syntese som 1 eks. 1)		[4-(2-{[4-(dimetylamino)fenyl]amino}-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	417,2
179		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{[5-metyl-2-(metyloksy)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	418,5
180		4-[(2-{[3,5-bis(metyloksy)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	434,5
181		4-({2-[(2,6-difluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	410,4

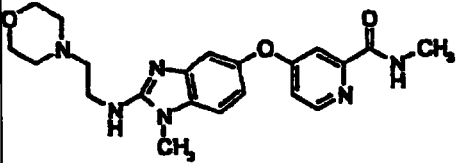
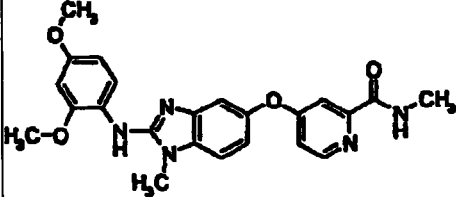
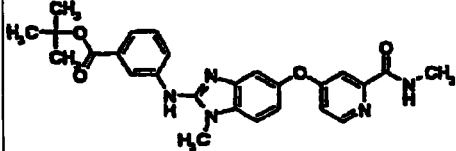
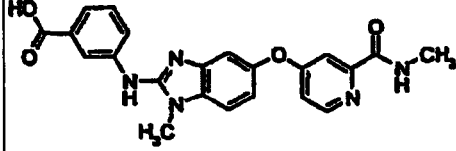
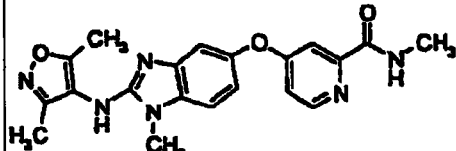
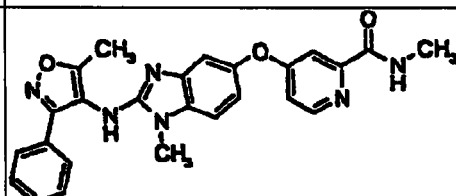
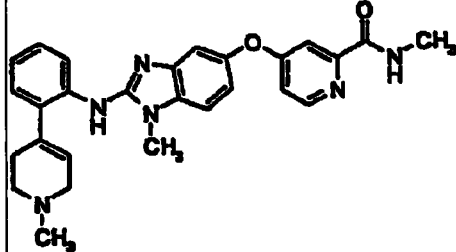
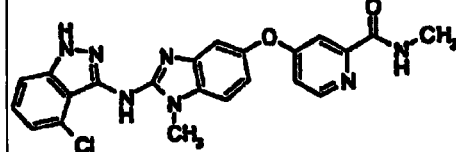
Eks.	Struktur	Navn	MH+
182		4-[(2-[[3,5-bis(trifluorometyl)-fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	510,4
183		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[[4-(metyloksy)-1,1'-bifenyl-3-yl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	480,5
184		4-[(2-[(2,4-dimetylfenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	402,5
185		4-[(2-[(2-klor-5-nitrofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	453,9
186		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[[4-(metyloksy)-2-nitrofenyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	449,4
187		4-[(2-[[4-klor-2-(trifluormetyl)-fenyl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	476,9
188		4-[(2-[(3-klor-2-metylfenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	422,9

Eks.	Struktur	Navn	MH+
189		4-({2-[(4-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	392,4
190		4-({2-[(2,3-dimetylfenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	402,5
191		4-[(2-{{5-klor-2-(metyloksy)-fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	438,9
192		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	441,5
193		4-[(2-{{2-(etyloksy)fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	418,5
194		4-({2-[(2-bromofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	453,3
195		4-[[2-(sykloheksylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]-oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	380,5
196		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(3-nitrofenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	419,4

Eks.	Struktur	Navn	MH+
197		4-((2-[(3-cyanofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	399,4
198		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[[4-(1H-pyrazol-1-yl)fenyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	440,5
199		4-((2-[(2-klorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	408,9
200		4-[[2-(syklopropylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	338,4
201		4-[(2-[[4-(etyl-oksy)fenyl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	418,5
202		N-metyl-4-[[1-metyl-2-([3-[(fenylmetyl)oksy]fenyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-pyridin-2-karboksamid	480,5
203		4-[[2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	414,5
204		4-((2-[(2-etyl-6-metylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	416,5

Eks.	Struktur	Navn	MH+
205		N-metyl-4-{{[1-metyl-2-({4-[(4-nitrofenyl)oksy]fenyl}amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-pyridin-2-karboksamid	511,5
206		4-({2-[(sykloheksylmetyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	394,5
207		4-[(2-{{4-brom-3-(trifluorometyl)fenyl}amino})-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	521,3
208		4-{{2-({4-[(Z)-amino(imino)-metyl]fenyl}amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	416,5
209		4-({2-[(1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	457,5
210		4-[(2-{{4-fluor-3-(trifluorometyl)fenyl}amino})-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	460,4
211		4-{{2-(sykloheptylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	394,5

Eks.	Struktur	Navn	MH+
212		4-((2-((3-acetylphenyl)amino)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	416,5
213		4-[[2-((bisyklo[2,2,1]hept-2-ylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	392,5
214		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[[2-(metyloksy)-5-(trifluormetyl)-fenyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	472,4
215		4-[(2-[[4-(1-hydroksyetyl)-fenyl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	418,5
216		N-metyl-4-((1-metyl-2-[(2-pyrrolidin-1-yletyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)pyridin-2-karboksamid	395,5
217		N-metyl-4-((1-metyl-2-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)pyridin-2-karboksamid	425,5
218		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[[3-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)propyl]-amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	423,5
219		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]-amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	409,5

Eks.	Struktur	Navn	MH+
220		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(2-morfolin-4-yletyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	411,5
221		4-[(2-{[2,4-bis(metyloksy)-fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	434,5
222		1,1-dimetyletyl 3-{{1-metyl-5-((2-[(metylamino)karbonyl]pyridin-4-yl)oksy)-1H-benzimidazol-2-yl]amino}benzoat	474,5
223		3-{{1-metyl-5-((2-[(metylamino)karbonyl]pyridin-4-yl)oksy)-1H-benzimidazol-2-yl]amino}-benzosyre	418,4
224		4-((2-[(3,5-dimetylisoksazol-4-yl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	393,4
225		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(5-metyl-3-fenylisoksazol-4-yl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	455,5
226		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{2-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	469,6
227		4-((2-[(4-klor-1H-indazol-3-yl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	448,9

Eks.	Struktur	Navn	MH+
228		N-metyl-4-({[1-metyl-2-({4-(metyloksy)fenyl]metyl} amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy)-pyridin-2-karboksamid	418,5
229		4-({2-[(2,3-difluorfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	410,4
230		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(2-morfolin-4-ylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	459,5
231		4-({2-[(3-jodofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	500,3
232		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{3,4,5-tris(metyloksy)fenyl}amino)-1H-benzimidazol-5-yl}oksy]pyridin-2-karboksamid	464,5
233		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(tien-2-ylmetyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	464,5
234		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(3-tien-2-yl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	446,5
235		4-({2-[(1,3-benzodioksol-5-yl-amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	418,4

Eks.	Struktur	Navn	MH+
236		4-({2-[(2-jodfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	500,3
237		4-({2-[(2,6-dietylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	430,5
238		4-[(2-{{3-(1-hydroksyetyl)-fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	418,5
239		4-[(2-{{4-(1H-imidazol-1-yl)-fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	440,5
240		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{2-(fenyloksy)fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	466,5
241		4-[(2-{{3,4-bis(metyloksy)-fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	434,5
242		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{2-morfolin-4-yl-5-(trifluormetyl)-fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	527,5
243		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{(trisyklo[3,3,1,1~3,7~]dek-1-ylmetyl)amino}-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	446,6

Eks.	Struktur	Navn	MH+
244		4-({2-[(1,1'-bi(sykloheksyl))-2-ylamino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	462,6
245		4-{{2-([[(1S,5S)-6,6-dimetyl-bisylklo[3,1,1]hept-2-yl]metyl}amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	434,6
246		N-metyl-4-{{1-metyl-2-(trisyklo[3,3,1,1~3,7~]dek-1-ylamino)-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-pyridin-2-karboksamid	432,5
247		N-metyl-4-{{1-metyl-2-[(3-metylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}pyridin-2-karboksamid	388,4
248		4-{{2-([5-fluor-2-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	458,5
249		N-metyl-4-{{1-metyl-2-[(5-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-pyridin-2-karboksamid	440,5
250		4-{{2-([4-[(4-etyl piperazin-1-yl)metyl]fenyl}amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	500,6
251		4-{{2-([1,3-diokso-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	443,4

Eks.	Struktur	Navn	MH+
252		N-metyl-4-((1-metyl-2-[(3-okso-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	429,4
253		4-((2-[(4-bromfenyl)-(metyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	467,3
254		N-metyl-4-[[1-metyl-2-(naftalen-2-ylamino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-pyridin-2-karboksamid	424,5
255		etyl 1-metyl-5-((2-[(metyl-amino)-karbonyl]pyridin-4-yl}oksy)-1H-benzimidazol-2-yl-karbamat	370,4
256		4-[(2-([3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	406,5
257		N-metyl-4-((1-metyl-2-[(2-metylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	388,4
258		4-((2-[(2,6-dimetylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	402,5
259		4-[(2-([2-((difluorometyl)-oksy)fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	440,4
260		4-[(2-([2-(1,1-dimetyletyl)-fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	430,5

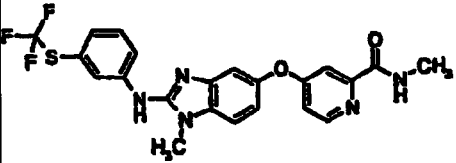
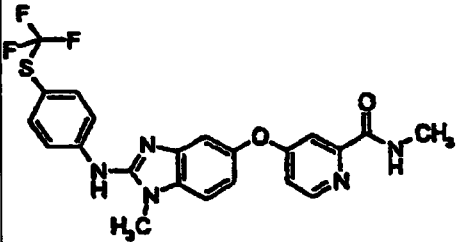
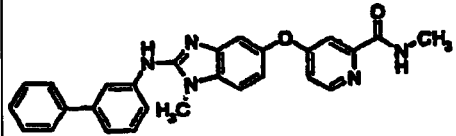
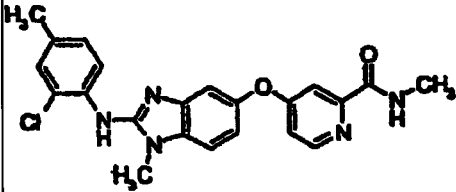
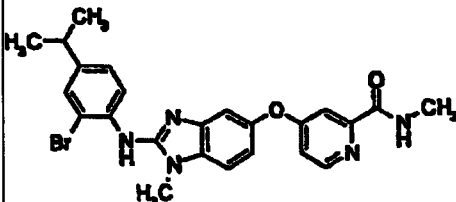
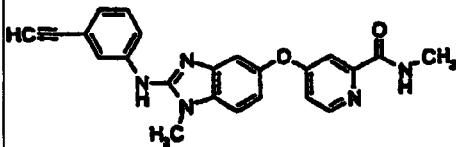
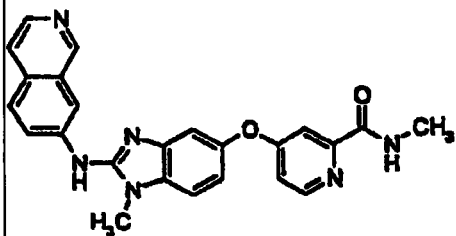
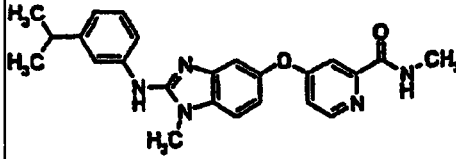
Eks.	Struktur	Navn	MH+
261		N-metyl-4-((1-metyl-2-[metyl(4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)pyridin-2-karboksamid	402,5
262		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[[3-(metyltio)fenyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	420,5
263		4-[[2-((4-cyano-2-(trifluorometyl)oksy)fenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	483,4
264		N-metyl-4-((1-metyl-2-[(4-{1-[(fenylmetyl)amino]etyl}fenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy)pyridin-2-karboksamid	507,6
265		4-[[2-(1H-indol-5-ylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	413,5
266		N-metyl-4-[[1-metyl-2-(fenylamino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-pyridin-2-karboksamid	374,4
267		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[[2-(fenylkarbonyl)fenyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	478,5
268		4-[[2-((4-brom-2-(trifluorometyl)oksy)fenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	537,3

Eks.	Struktur	Navn	MH+
269		4-({2-[(2,4-dibrom-6-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	550,2
270		4-{[2-(1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	400,5
271		4-{[2-(isokinoloin-1-ylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	425,5
272		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{[2-(1H-pyrazol-1-yl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	440,5
273		4-{[2-(1H-indol-6-ylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	413,5
274		metyl 4-{{[1-metyl-5-({2-[(metylamino)karbonyl]pyridin-4-yl}oksy)-1H-benzimidazol-2-yl]amino}-3-[(trifluorometyl)-oksy]benzoat	516,4
275		4-({2-[(2-cyanofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	399,4
276		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{[2-(fenyltio)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	482,6

Eks.	Struktur	Navn	MH+
277		4-[(2-[(2-[(4-klorfenyl)oksy]-5-(trifluormetyl)fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	569,0
278		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[(2-[(4-metylfenyl)oksy]-5-(trifluorometyl)fenyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-pyridin-2-karboksamid	548,5
279		4-[(2-[(4-klorfenyl)amino]-1,7-dimetyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	422,9
280		4-[(2-[(3-(1,1-dimetyletyl)fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	430,5
281		4-[(2-[(3-sykloheksylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	456,6
282		4-[(2-[(2,5-diklorfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	443,3
283		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[(2-[(2-(trifluormetyl)fenyl]oksy)-5-(trifluormetyl)fenyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]pyridin-2-karboksamid	564,5

Eks.	Struktur	Navn	MH+
284		4-[(2-[(2-[(4-cyanofenyl)oksy]-5-(trifluorometyl)fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	559,5
285		4-({2-[(2,5-dimetylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	402,5
286		4-({2-[(5-fluor-2-metylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	406,4
287		4-({2-[(2-aminofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	389,4
288		4-({2-[(2-cyano-5-metylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	413,5
289		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[(4-metylfenyl)metyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	402,5
290		4-({2-[(4-brom-2-metylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	467,3
291		4-({2-[(2-brom-2-metylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	467,3

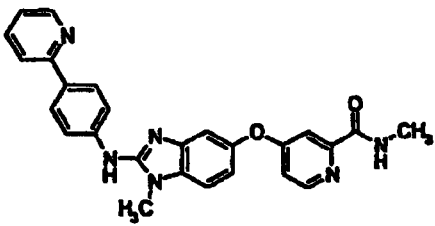
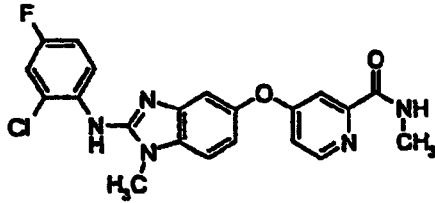
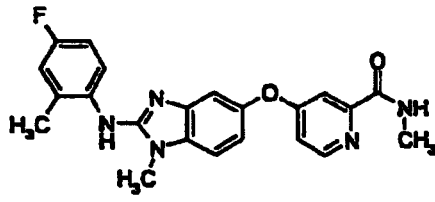
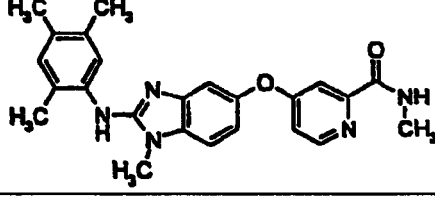
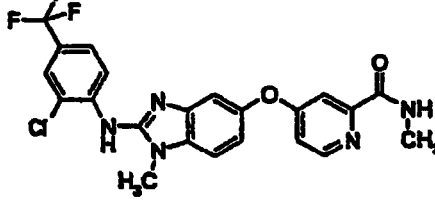
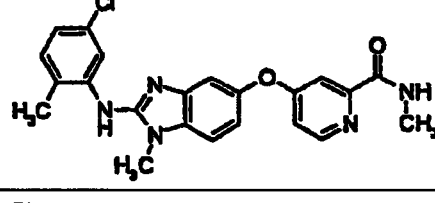
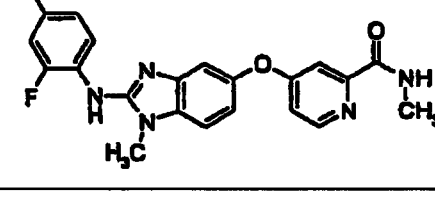
Eks.	Struktur	Navn	MH+
292		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(4-metyl-1,1'-bifenyl-3-yl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)pyridin-2-karboksamid	464,5
293		4-({2-[(5-kloro-2-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	426,8
294		4-[(2-{{5-sykloheksyl-2-(metyloksy)fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	486,6
295		4-({2-[(4-brom-2-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	471,3
296		4-({2-[(2-amino-4-metylfenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	403,5
297		N-metyl-4-{{1-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-ylamino)-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-pyridin-2-karboksamid	428,5
298		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{4-(metylsulfonyl)fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	452,5

Eks.	Struktur	Navn	MH+
299		N-metyl-4-{{[1-metyl-2-({3-[(trifluormetyl)tio]fenyl} amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-pyridin-2-karboksamid	474,5
300		N-metyl-4-{{[1-metyl-2-({4-[(trifluormetyl)tio]fenyl} amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-pyridin-2-karboksamid	474,5
301		4-{{[2-(1,1'-bifenyl-3-ylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	450,5
302		4-{{[2-({2-klor-4-metylfenyl} amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	422,9
303		4-{{[2-{{[2-brom-4-(1-metyletyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	495,4
304		4-{{[2-({3-etynylfenyl} amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	398,4
305		4-{{[2-(isikinolin-7-ylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	425,5
306		N-metyl-4-{{[1-metyl-2-{{[3-(1-metyletyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}pyridin-2-karboksamid	416,5

Eks.	Struktur	Navn	MH+
307		4-({2-[(3-brom-4-metylfenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	467,3
308		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(fenylsulfonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	438,5
309		4-{{2-(9H-fluor-1-ylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	462,5
310		4-{{2-(9H-fluor-2-ylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	462,5
311		4-({2-[(2,2-difluor-1,3-benzodioksol-5-yl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	454,
312		N-metyl-4-{{1-metyl-2-({3-[(trifluormetyl)oksy]fenyl}-amino)-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-pyridin-2-karboksamid	458,4
313		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(1-metyletyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	340,4
314		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(2-fenyletyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	402,5

Eks.	Struktur	Navn	MH+
315		4-({2-[(3-sykloheptyl)fenyl]-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	470,6
316		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[(fenylmetyl)sulfonyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	452,5
317		4-{{2-[(2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	415,5
318		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{1-(3-pyridin-4-ylpropanoyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	548,6
319		4-({2-[(3-kloro-4-metyl)fenyl]-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	422,9
320		4-{{2-[(syklopentyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	366,4
321 (syntese som 1 eks. 1)		4-[(2-{{4-(dietyl)amino}fenyl}-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	445,5
322		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{2-(4-metyl)fenyl}etyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	416,5

Eks.	Struktur	Navn	MH+
323		4-[(2-{[4-brom-2-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	521,3
324		4-[(2-{[4-kloro-2-metylfenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	422,9
325		4-[(2-{[3-(dietylamo)-propyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	411,5
326		4-[(2-{[4-brom-2-klorfenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	487,8
327		4-[(2-{[3,5-dimetylfenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	402,5
328		4-[(2-{[syklopropylmetyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	352,4
329		4-[(2-{[2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-ylamino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	432,4
330		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{[4-(fenyloksy)pyridin-3-yl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	467,5

Eks.	Struktur	Navn	MH+
331		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(4-pyridin-2-yl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	451,5
332		4-({2-[(2-kloro-4-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	426,8
333		4-({2-[(4-fluor-2-metyl)fenyl]-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	406,4
334		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(2,4,5-trimetyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	416,5
335		4-[(2-({2-klor-4-(trifluormetyl)-fenyl}amino))-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	476,9
336		4-({2-[(5-kloro-2-metyl)fenyl]-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	422,9
337		4-({2-[(4-kloro-2-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	426,8

Eks.	Struktur	Navn	MH+
338		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[[3-(1-metylpropyl)fenyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	430,5
339		4-({2-[(4-fluor-3-metylfenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	406,4
340		4-({2-[(4-kloro-3-metylfenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	422,9
341		4-{{2-}[(3-brom-4-[(trifluorometyl)oksy]fenyl}-amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	537,3
342		4-{{2-}[(3-klor-4-[(trifluorometyl)oksy]fenyl}-amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	492,9
343		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(4-pyridin-3-ylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	451,5
344		4-[(2-{{3-klor-4-(trifluormetyl)-fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	476,9

Eks.	Struktur	Navn	MH+
345		4-({2-[(4-kloro-3-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	426,8
346		4-({2-[(2-brom-4-metylfenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	467,3
347		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(2,3,5-trifluorofenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	428,4
348		4-({2-[(2,4-dibromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	532,2
349		4-({2-[(2-klor-5-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	426,8
350		4-({2-[(3-klor-4-[(trifluorometyl)tio]fenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	508,9
351		4-({2-[(3-kloro-1H-indol-6-yl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	447,9
352		4-[(2-({3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-fenyl)amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	486,6

Eks.	Struktur	Navn	MH+
353		4-[(2-[[5-(1,1-dimethylethyl)-2-(metoksy)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	460,5
354		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[[2-(metyloksy)-5-(1-metyl-1-fenylethyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	522,6
355		4-[(2-[[4-klor-2,5-bis(metyloksy)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	468,9
356		4-[[2-({4-fluor-2-[(1-methylethyl)oksy]fenyl}amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	450,5
357		N-metyl-4-[[1-metyl-2-({3-[(1-methylethyl)oksy]fenyl}amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-pyridin-2-karboksamid	432,5
358 (syntese som i eks. 769)		4-({2-[(3-furan-3-yl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	440,5
359		4-[(2-[[4-klor-5-metyl-2-(metyloksy)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	452,9

Eks.	Struktur	Navn	MH+
360		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[[2-metyl-5-(1-metyletyl)fenyl]-amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	430,5
361		4-[(2-[[2,5-bis(1,1-dimetyletyl)-fenyl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	486,6
362		4-[[2-((5-klor-2-[(difluormetyl)-oksy]fenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	474,9
363		N-metyl-4-[[1-metyl-2-((4-[(fenylmetyl)oksy]fenyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-pyridin-2-karboksamid	480,5
364		4-[[2-((2-[[sykloheksyl(metyl)-amino]metyl]fenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	499,6
365		N-metyl-4-((1-metyl-2-[(6-pyrrolidin-1-ylpyridin-3-yl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy)pyridin-2-karboksamid	444,5
366		4-[(2-[[6-(dimetylamino)-pyridin-3-yl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	418,4

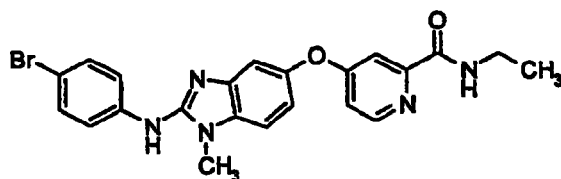
Eks.	Struktur	Navn	MH+
367		N-metyl-4-((1-metyl-2-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	395,4
368		N-metyl-4-((1-metyl-2-[(4-metylsykloheksyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	394,4
369		4-((2-[(sykloheptylmetyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	408,5
370		N-metyl-4-((1-metyl-2-[(3,3,5-trimetylsykloheksyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	422,5
371		N-metyl-4-((1-metyl-2-[(2-metylsykloheksyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	394,4

Eksempel 372

Syntese av 4-((2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-etylpyridin-2-karboksamid

5

Forbindelsen 4-((2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-etylpyridin-2-karboksamid ble syntetisert som følger:



Trinn 1. Syntese av *tert*-butyl 4-klorpyridin-2-karboksylat:

4-klorpyridin-2-karbonylklorid (1 ekv) ble suspendert i vannfritt tetrahydrofuran. Så ble 1 M kalium *tert*-butoksidløsning (2 ekv) sakte tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen ved omrøring under nitrogen. Etter 3-4 timer eller da
 5 reaksjonsblandingen ble funnet å være fullstendig ved HPLC, ble reaksjonsblandingen fordampet under redusert trykk og fortynnet med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med vann, fulgt av saltvann, og tørket over vannfritt natriumsulfat. De organiske ekstraktene ble fordampet under redusert trykk, som ga *tert*-butylesteren som en gul olje. MS: $MH^+ = 214,0$.

10

Trinn 2. Syntese av *tert*-butyl 4-(4-amino-3-nitrofenoksy)pyridin-2-karboksylat:

Fast, vannfritt, hvitt pulverisert KHMDs (2 ekv) ble suspendert i en løsning av dimetylformamid. Rødt, krystallinsk 4-amino-3-nitrofenol (1 ekv) ble tilsatt til den hurtig omrørte løsning under en inert atmosfære, og den heterogene løsningen ble rørt i
 15 2 timer. Deretter ble en dimetylformamidløsning av *tert*-butyl 4-klorpyridin-2-karboksylat (1 ekv) dråpevis tilsatt. Vannfritt, pulverisert kaliumkarbonat (1,2 ekv) ble tilsatt reaksjonsblandingen som en syrefanger. Den purpurfargete, viskøse blandingen ble varmet ved 80 °C i 12-15 timer inntil blandingen ble funnet å være fullstendig ved HPLC. Reaksjonsblandingen ble fordampet under redusert trykk og fortynnet med
 20 etylacetatoverskudd og vann. En ekstraksjon av det vandige sjiktet ble utført med etylacetat. De organiske sjiktene ble kombinert og vasket med vann fire ganger, etterfulgt av saltvann. De organiske sjiktene ble så tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet under redusert trykk. Det urene materialet ble rensset ved flash silikagelkromatografi ved anvendelse av (heksan:etylacetat, 1:1) eluentblanding, som ga
 25 det ønskete produkt. MS: $MH^+ = 332$.

Trinn 3. Syntese av *tert*-butyl 4-[3-nitro-4-(2,2,2-trifluoracetyl-amino)fenoksy]-pyridin-2-karboksylat:

Trifluoreddiksyreanhydrid (1 ekv) ble sakte tilsatt dråpevis til en løsning av
 30 aminet ovenfor i vannfritt metylenklorid under nitrogen. Etter 10 til 15 minutter eller inntil reaksjonen ble funnet å være fullstendig med HPLC, ble reaksjonen stoppet ved tilsetning av overskudd av mettet, vandig natriumbikarbonat. Produktet ble ekstrahert med metylenklorid fra det vandige sjiktet, og vasket med vann og saltvann. Ekstraktene ble tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet under redusert trykk, som ga
 35 tittelproduktet som et gult, fast stoff. MS: $MH^+ = 428$.

Trinn 4. Syntese av *tert*-butyl 4-[3-nitro-4-(2,2,2-trifluor-*N*-metylacetylamino)-fenoksy]pyridin-2-karboksylat:

En løsning av *tert*-butyl 4-[3-nitro-4-(2,2,2-trifluoroacetylamino)-fenoksy]-pyridin-2-karboksylat (1 ekv) og natriumkarbonat (4 ekv) i dimetylformamid, ble rørt ved 20 °C under nitrogen i 30 minutter før 2 ekvivalenter jodmetan (2 ekv) ble dråpevis sakte tilsatt reaksjonsblandingen. Etter 2-3 timer eller da reaksjonen ble funnet å være fullstendig i henhold til HPLC, ble reaksjonsblandingen fordampet under redusert trykk. Råmaterialet ble fortynnet med etylacetat og vasket med vann. Det organiske sjiktet ble tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet under redusert trykk, som ga tittelproduktet som et oransje, fast stoff. MS: $MH^+ = 442$.

Trinn 5. Syntese av *tert*-butyl 4-[4-(metylamino)-3-nitrofenoksy]pyridin-2-karboksylat:

En løsning av *tert*-butyl 4-[3-nitro-4-(2,2,2-trifluor-*N*-metylacetylamino)-fenoksy]pyridin-2-karboksylat i etanol ble rørt i romtemperatur. 1N natriumhydroksid ble sakte dryppet i reaksjonsblandingen inntil omdannelsen var fullstendig i henhold til HPLC. Reaksjonsblandingen ble fordampet under reduserte betingelser, og så ekstrahert med etylacetat og vasket med en mettet, vandig ammoniakkloridløsning, fulgt av vann og saltvann. De organiske ekstraktene ble tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet under redusert trykk, som ga produktet som et oransje, fast stoff. MS: $MH^+ = 346$.

Trinn 6. Syntese av *tert*-butyl 4-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy]pyridin-2-karboksylat:

En løsning av *tert*-butyl 4-[4-(metylamino)-3-nitrofenoksy]pyridin-2-karboksylat (1 ekv) og 10 % palladium på karbon (0,1 ekv) i metanol, ble rørt i romtemperatur og spylt med nitrogen. Hydrogen ble spylt gjennom reaksjonsblandingen i 1-2 timer eller inntil reaksjonsblandingen ble funnet å være fullstendig med HPLC. Nitrogen ble spylt gjennom reaksjonsblandingen i 15 minutter før reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en celitepute. Celiteputen ble vasket med metanoloverskudd, etterfulgt av konsentrasjon under redusert trykk, som ga produktet som et lysegult, fast stoff. MS: $MH^+ = 316$.

Trinn 7. Syntese av *tert*-butyl 4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yl}oksy}pyridin-2-karboksylat:

En løsning av diaminet fra trinn 6 (1 ekv) og 4-bromfenyl isotiocyanat (1 ekv) i vannfritt tetrahydrofuran under nitrogen, ble rørt ved 20 °C i 2-3 timer eller til reaksjonen ble funnet å være fullstendig med HPLC. Løsningen ble behandlet med 1-etyl-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid HCl (3 ekv). Den omrørte løsningen ble oppvarmet til 50 °C under nitrogen i 2-3 timer eller inntil reaksjonen ble funnet å være fullstendig med HPLC. Reaksjonsblandingen ble fordampet under redusert trykk, og så fortynnet med etylacetat og vann. Det vandige sjiktet ble tilbakeekstrahert med etylacetat. De kombinerte, organiske sjiktene ble vasket med vann og saltvann. Det kombinerte, organiske sjiktet ble tørket over vannfritt natriumsulfat og så fordampet under redusert trykk. Råmaterialet ble rensset ved revers høytrykksvæskeskromatografi, som ga produktet som et brunt pulver etter lyofilisering. MS: $MH^+ = 495$.

Trinn 8. Syntese av 4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yl}oksy}pyridin-2-karboksylsyre:

En løsning av produktet fra trinn 7 i trifluoreddiksyre ble behandlet med to dråper vann ved romtemperatur i 3-4 timer eller inntil reaksjonen ble funnet å være fullstendig med HPLC. Reaksjonsblandingen ble fordampet under redusert trykk, som ga produktet som en rød-oransje olje i kvantitativt utbytte. MS: $MH^+ = 439$.

Trinn 9. Syntese av 4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-etylpyridin-2-karboksamid:

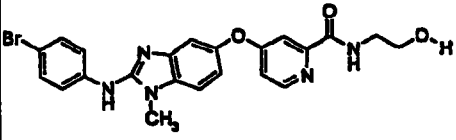
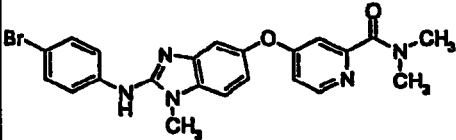
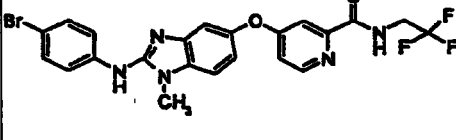
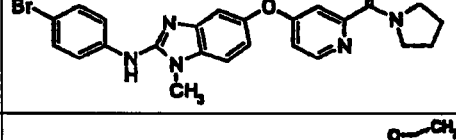
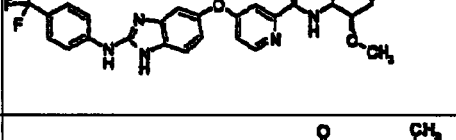
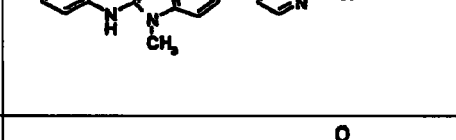
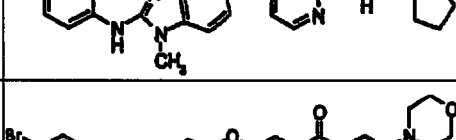
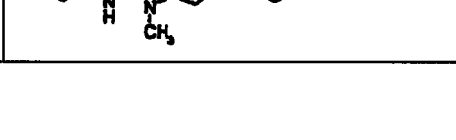
En løsning av forbindelsen ovenfor (1 ekv) i vannfritt tetrahydrofuran (0,5 ml), ble behandlet med *O*-benzotriazol-1-yl *N,N,N',N'*-tetrametyluroniumheksafluorfosfat (2 ekv), diisopropyletylaminoverskudd og etylamin (1 ekv). Reaksjonsblandingen ble omrørt under nitrogen i 12-15 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet under redusert trykk og fortynnet med etylacetat. Etylacetatsjiktet ble vasket én gang med vann, og så fordampet under redusert trykk. Råmaterialet ble rensset ved revers høytrykksvæskeskromatografi og gjenvunnet som TFA-salt etter lyofilisering. MS: $MH^+ = 466$.

Eksemplene 373-447

Forbindelsene vist i den påfølgende tabell 4 (eksemplene 373-447), ble fremstilt ved å følge fremgangsmåten beskrevet for eksempel 372.

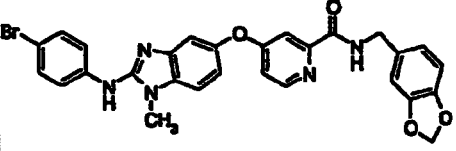
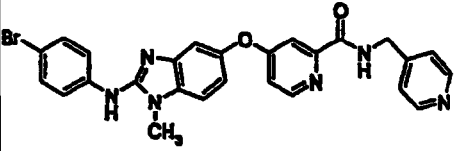
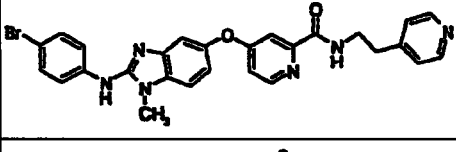
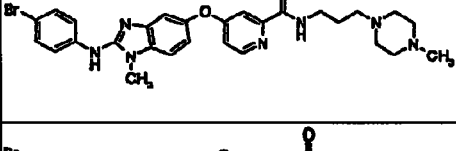
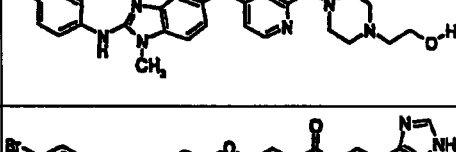
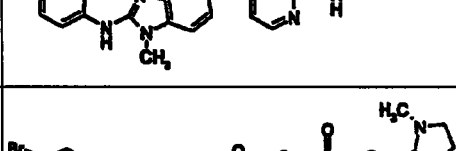
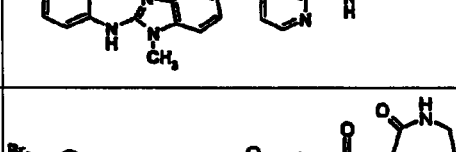
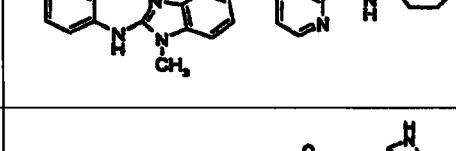
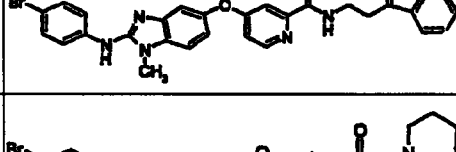
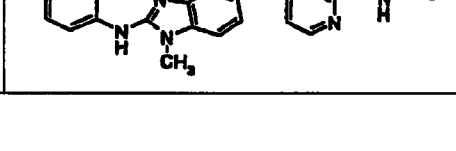
5

Tabell 4

Eks.	Struktur	Navn	MH+
373		4-((2-((4-bromofenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-(2-hydroksyetyl)pyridin-2-karboksamid	482
374		4-((2-((4-bromofenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid	466
375		4-((2-((4-bromofenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-(2,2,2-trifluoretyl)pyridin-2-karboksamid	521
376		N-(4-bromofenyl)-1-metyl-5-((2-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)-pyridin-4-yl)oksy)-1H-benzimidazol-2-amin	492
377		etyl (3R)-3-(metyloksy)-4-(((4-((2-((4-trifluorometyl)fenyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)pyridin-2-yl)karbonyl)-amino]piperidin-1-karboksylat	599
378		4-((2-((4-bromofenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-[2-(dimetylamino)etyl]pyridin-2-karboksamid	509
379		4-((2-((4-bromofenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-(tetrahydrofuran-2-yl-metyl)pyridin-2-karboksamid	522
380		4-((2-((4-bromofenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	551

Eks.	Struktur	Navn	MH+
381		4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(piperidin-4-ylmetyl)pyridin-2-karboksamid	535
382		5-({2-[(3-aminopyrrolidin-1-yl)karbonyl]pyridin-4-yl}oksy)-N-(4-bromfenyl)-1-metyl-1H-benzimidazol-2-amin	507
383		4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-[1-(difenylmetyl)-azetidin-3-yl]pyridin-2-karboksamid	659
384		N-((3S)pyrrolidin-3-yl)(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-benzimidazol-5-yloksy}-pyridyl))karboksamid	507,0
385		N-(2-aminoetyl)(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karboksamid	481,0
386		N-((3R)pyrrolidin-3-yl)(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metyl-benzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karboksamid	507,0
387		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(2-piperidyletyl)-karboksamid	549,1
388		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(oksolan-2-ylmetyl)karboksamid	522,0
389		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(2-pyrrolidinyletyl)-karboksamid	535,1
390		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(1,3-tiazol-2-yl)-karboksamid	521,0

Eks.	Struktur	Navn	MH+
391		3-aminopyrrolidinyl 4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl)keton	507,0
392		N-[(3R,5R)-5-(metyloksymetyl)-pyrrolidin-3-yl](4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karboksamid	551,1
393		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-[(1-etylpyrrolidin-2-yl)metyl]karboksamid	549,2
394		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(3-piperidyl)-karboksamid	521,0
395		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(3-imidazolylpropyl)karboksamid	546,4
396		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-[3-(2-okso-pyrrolidinyl)propyl]karboksamid	563,4
397		4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}-pyridin-2-karboksamid	438,1
398		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(metyletyl)-karboksamid	480,3
399		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(4-hidroksy-sykloheksyl)-karboksamid	536,4
400		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(2-metoksyetyl)-karboksamid	496,3

Eks.	Struktur	Navn	MH+
401		N-(2H-benzo[d][1,3-dioxol-5-ylmethyl)(4-{2-[(4-bromfenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karboksamid	572,4
402		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(4-pyridylmetyl)-karboksamid	529,3
403		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(2-(4-pyridyl)etyl)-karboksamid	543,4
404		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-[3-(4-metyl-piperazinyl)propyl]karboksamid	578,5
405		4-{[2-((4-bromfenyl)amino)-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl)-4-(2-oksyetyl)-piperazinylketon	551,4
406		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(2-imidazol-4-yletyl)karboksamid	532,4
407		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-[2-(1-metyl-pyrrolidin-2-yl)etyl]karboksamid	549,1
408		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(2-oksoazaperhydroepin-3-yl)karboksamid	549,1
409		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(2-indol-3-yletyl)-karboksamid	581,4
410		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-piperidylkarboksamid	521,1

Eks.	Struktur	Navn	MH+
411		(4-{2-[(4-bromofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-[2-(2-metoksyfenyl)-etyl]karboksamid	572,1
412		(4-{2-[(4-bromofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-[2-(3-metoksyfenyl)-etyl]karboksamid	572,4
413		(4-{2-[(4-bromofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-[2-(4-metoksyfenyl)-etyl]karboksamid	572,4
414		(4-{2-[(4-bromofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(4-metyl piperaziny)karboksamid	536,1
415		(4-{2-[(4-bromofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-[2-(4-piperidyl)etyl]-karboksamid	549,4
416		(4-{2-[(4-bromofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-[2-(fenylamino)-etyl]karboksamid	557,4
417		N-{2-[(4-{2-[(4-bromofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-karbonylamino]etyl}acetamid	523,4
418		(4-{2-[(4-bromofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-[2-(2-oksoimidazol-2-ylidiny)etyl]-karboksamid	550,4
419		metyl 2-[(4-{2-[(4-bromofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-karbonylamino]acetat	510,3
420		metyl (2S)-2-[(4-{2-[(4-bromofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karbonylamino]-3-metylbutanoat	552,4

Eks.	Struktur	Navn	MH+
421		(2S)-2-[(4-{2-[(4-bromfenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karbonylamino]-3-karbamoylpropansyre	553,3
422		metyl 3-[(4-{2-[(4-bromfenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}-2-pyridyl)-karbonylamino]propanoat	524,3
423		N-((2S)-2-aminopropyl)(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karboksamid	495,3
424		N-((2R)-2-aminopropyl)(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karboksamid	495,3
425		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(4-pyrrolidin-2-ylmetyl)karboksamid	521,4
426		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-propylkarboksamid	480,3
427		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-6-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	452,1
428		2-[(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}-2-pyridyl)karbonylamino]-eddisyre	496,31
429		(2S)-2-[(4-{2-[(4-bromfenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karbonylamino]-3-metylbutansyre	538,1
430		3-[(4-{2-[(4-bromfenyl)-amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}-2-pyridyl)karbonylamino]-propansyre	510,1

Eks.	Struktur	Navn	MH+
431		(4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-[1-metyl(4-piperidyl)]karboksamid	535,1
432		(4-{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(3-metoksypropyl)-karboksamid	466,1
433		(4-{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(3-imidazolylpropyl)karboksamid	502,1
434		(4-{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(2-morfolin-4-yletyl)karboksamid	507,2
435		(4-{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(2-piperidyletyl)-karboksamid	505,2
436		(4-{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(3-morfolin-4-ylpropyl)karboksamid	521,2
437		(4-{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-[3-(2-okso-pyrrolidiny)propyl]karboksamid	519,2
438		(4-{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-[(1-etylpyrrolidin-2-yl)metyl]karboksamid	505,2

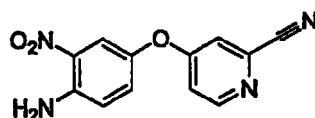
Eks.	Struktur	Navn	MH+
439		N-((3R)pyrrolidin-3-yl)(4-{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karboksamid	463,2
440		N-{2-[(4-{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}-2-pyridyl)karbonylamino]etyl}-acetamid	479,2
441		(4-{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(2-imidazol-4-yletyl)karboksamid	488,2
442		(4-{2-[(4-klorofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]karboksamid	505,2
443		N-[(3R,5R)-5-(metyloksymetyl)-pyrrolidin-3-yl](4-{2-[(4-klorofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karboksamid	507,2
444		(2S)-2-[(4-{2-[(4-klorofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karbonylamino]propansyre	466,1
445		N-(2,3-dihidroksypropyl)(4-{2-[(4-klorofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karboksamid	468,1

Eks.	Struktur	Navn	MH+
446		N-((3S)pyrrolidin-3-yl)(4-{2-[(4-klorofenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))karboksamid	463,2
447 (Syntese som i eks 120a)		(4-{2-[(2-metoksyfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid	404,1
448 (Syntese som i eks 483)		4-[(2-{[3-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-metylfenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etyl]-pyridin-2-karboksamid	595,7
449 (Syntese som i eks 483)		4-[(2-{[3-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-metylfenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	566,7

Eksempel 450

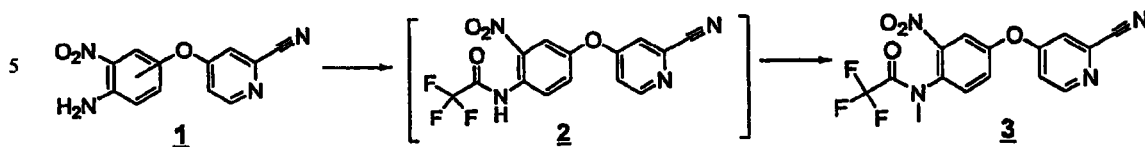
5 Fremstilling av (4-klorfenyl)-{5-[2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloksy]-1-metyl-1H-benzimidazol-2-yl}amin

Trinn 1. Syntese av 4-(4-amino-3-nitrofenoksy)pyridin-2-karbonitril:



- Kaliumkarbonat (9,00 g) ble tørket i vakuum med varme og avkjølt til
- 10 romtemperatur under nitrogen. 4-amino-3-nitrofenol (3,355 g), 4-klor-2-cyanopyridin (3,00 g) og DMSAO (30 ml, vannfritt) ble tilsatt. Systemet ble rørt under nitrogen mens det ble oppvarmet til 103 °C, og holdt ved denne temperaturen i én time.
- Reaksjonsblandingen ble så avkjølt til romtemperatur, helt over is/H₂O (500 ml), presipitatet ble oppsamlet, vasket (H₂O), oppløst (EtOAc), tørket (Na₂SO₄), filtrert og
- 15 strippet til et fast stoff. Dette ble suspendert (Et₂O), oppsamlet, lufttørket 4,1015 g (73,5 %), og en andre innhøsting ble samlet (0,5467 g, 10 %). M/z = 257 (M+1).

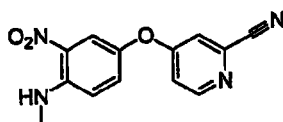
Trinn 2. Syntese av N-[4-(2-cyanopyridin-4-yloksy)-2-nitrofenyl]-2,2,2-trifluor-N-metylacetamid:



Kaliumkarbonat (1,6 g) ble tørket i vakuum med varme, avkjølt til
 10 | romtemperatur og suspendert i diklormetan (30 ml) med 4-(4-amino-3-nitrofenoksy)pyridin-2-karbonitril (2,005 g) under nitrogen. Dette ble avkjølt til 0 °C og TFAA (2,2 ml) ble tilsatt, rent. Utgangsmaterialet går raskt i løsning idet det tilsettes. Etter 10 minutter ved 0 °C ble blandingen fortynnet med diklormetan, vasket (H₂O, vandig NaCl), tørket (K₂CO₃), filtrert og strippet til et gult skum. M/z = 353 (M+1).
 15 | Produktet ble anvendt uten videre rensing.

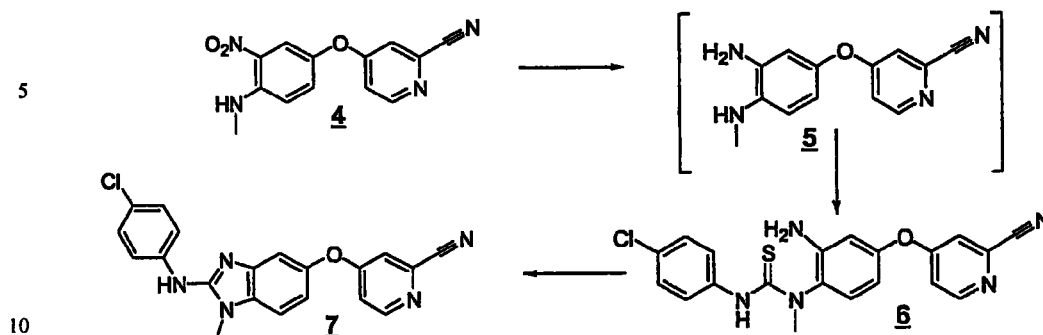
Jodmetan (0,53 ml) ble tilsatt til en suspensjon av kaliumkarbonat (1,858 g) i DMF (30 ml, inneholdende forbindelse 2 (~7,8 mmol) under nitrogen. Suspensjonen ble
 | omrørt over natten ved romtemperatur, og deretter helt over H₂O (300 ml), ekstrahert (Et₂O, 3 x 150 ml), de kombinerte ekstraktene ble vasket (H₂O, vandig NaCl), tørket
 20 | (kaliumkarbonat), filtrert og strippet til en oransje olje (7,4922 g). M/z = 367 (M+1).

Trinn 3. Syntese av 4-(4-metylamino-3-nitrofenoksy)-pyridin-2-karbonitril:



NaOH (1 ml, 1 N vandig), ble dråpevis tilsatt til en løsning av N-[4-(2-cyanopyridin-4-yloksy)-2-nitrofenyl]-2,2,2-trifluor-N-metylacetamid (440 mg) i etanol
 25 | (6 ml) ved romtemperatur. Etter 40 minutter ble blandingen fortynnet med H₂O (20 ml) og avkjølt til 0 °C. Lyse oransje krystaller ble oppsamlet, vasket (H₂O) og lufttørket 311,1 mg (94 %). M/z = 271 (M+1).

Trinn 4. Syntese av 4-[2-(4-klorfenylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karbonitril:



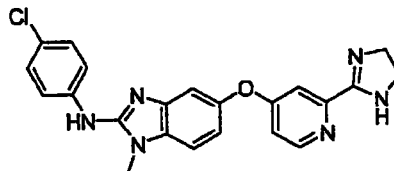
Palladium på karbon (46 mg, 10 % vekt/vekt) ble suspendert i MeOH (2 ml) under nitrogen. Under nitrogen ble den resulterende suspensjonen tilsatt til en suspensjon av 4-(4-metyl-amino-3-nitrofenoksy)-pyridin-2-karbonitril (311 mg) i MeOH (3 ml) ved romtemperatur. Atmosfæren ble byttet ut med hydrogen, og systemet ble kraftig rørt under 1 atm. hydrogen i 1 time. Atmosfæren ble så skiftet til nitrogen, blandingen ble filtrert (celite), og filtratet ble benyttet uten videre rensing i den neste reaksjonen. $M/z = 2421$ ($M+1$).

4-klorfenylisotiocyanat (200 mg) ble tilsatt til en løsning av forbindelse 5 i MeOH (10 ml). Løsningen ble rørt til reflux i 2 timer. Jodmetan (71 mikroliter) ble tilsatt, og røringen fortsatte ved 67 °C over natten. Blandingen ble så avkjølt til romtemperatur, fordampet til tørrhet, og resten ble kromatografert (0,5 % NH_4OH , 5 % MeOH, 94,5 % diklormetan på silikagel) for å isolere en forbindelse med $R_f = 0,29$ (325 mg). Denne ble krystallisert fra diklormetan/eter, som ga 127 mg. $M/z = 376$ ($M+1$).

^1H NMR (MeOH- d_4)

	9,40 ppm	s(b)		(1H)
	8,55 ppm	d,d	$H = 5,7, 0,6 \text{ Hz}$	(1H)
30	7,62 ppm	m		(2H)
	7,43 ppm	d		(1H)
	7,42 ppm	d,d	$J = 2,5, 0,6 \text{ Hz}$	(1H)
	7,37 ppm	m		(2H)
	7,21 ppm	d	$J = 2,0 \text{ Hz}$	(1H)
35	7,15 ppm	d,d	$J = 5,9, 2,5 \text{ Hz}$	(1H)
	6,97 ppm	d,d	$J = 8,4, 2,2 \text{ Hz}$	(1H)
	3,80 ppm	s		(3H)

Trinn 5. Syntese av (4-klorfenyl)-{5-[2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloksy]-1-metyl-1H-benzoimidazol-2-yl} amin:



H₂SO₄ (454 mg) ble forsiktig tilsatt til en suspensjon av
 5 4-[2-(4-klorfenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridine-2-karbonitril
 (60,0 mg) i etylendiamin (0,50 ml). Systemet ble rystet ved romtemperatur i 72 timer,
 og så helt over i is/NaHCO₃. Det faste produktet ble oppsamlet, vasket (H₂O), lufttørket,
 som ga 59,8 mg. M/z = 419 (M+1).

10

Eksempel 451

Syntese av (4-{2-[(4-bromfenyl)amino]benzoksazol-5-yloksy}-(2-pyridyl))-N-
metylkarboksamid

Trinn 1. Syntese av 2-amino-4-metoksyfenol

15 Blandingen inneholdende 4-metoksy-2-nitrofenol i metanol med katalytisk
 mengde 10 % Pd/C ble hydrogenert inntil den gule fargen forsvant, som ga 2-amino-4-
 metoksyfenol. MS: MH⁺ = 140.

Trinn 2. Syntese av 5-metoksybenzoksazol-2-tiol

20 Blandingen inneholdende 2-amino-4-metoksyfenol (1 ekv) og O-etylksantinsyre,
 kaliumsalt (1,1 ekv) i pyridin ble refluxert i 2 timer. Den resulterende blandingen ble
 helt over i is/vann inneholdende saltsyre, som ga 5-metoksybenzoksazol-2-tiol som et
 gyldenbrunt, fast stoff. MS: MH⁺ = 182.

25 Trinn 3. Syntese av 2-klor-5-metoksybenzoksazol

Blandingen inneholdende 5-metoksybenzoksazol-2-tiol ble varmet i tionylklorid
 med en dråpe DMF. Den resulterende blandingen ble konsentrert og fordelt mellom
 etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble vasket med saltvann, tørket og konsentrert.
 Rensing på en silikagelkolonne ga 2-klor-5-metoksybenzoksazol som et hvitt, fast stoff.
 30 MS: MH⁺ = 184.

Trinn 4. Syntese av (4-bromfenyl)(5-metoksybenzoksazol-2-yl)amin

Blandingen inneholdende 2-klor-5-metoksybenzoksazol(1 ekv),
4-bromanilin (2 ekv), og diisopropyletylamin ble refluksert i dimetylformamid. Den
resulterende blandingen ble konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det
5 organiske sjiktet ble vasket med saltvann og tørket. Rensing på silikagel ga
(4-bromfenyl)(5-metoksybenzoksazol-2-yl)amin. MS: $MH^+ = 318$.

Trinn 5. Syntese av 2-[(4-bromfenyl)amino]benzoksazol-5-ol

Blandingen av (4-bromfenyl)(5-metoksybenzoksazol-2-yl)amin og
10 hydrobromsyre (48 %), ble mikrobølgebehandlet ved 150 °C i 6 minutter, som ga
2-[(4-bromfenyl)amino]benzoksazol-5-ol. MS: $MH^+ = 305$.

Trinn 6. Syntese av (4-{2-[(4-bromfenyl)amino]benzoksazol-5-yloksy}-(2-
pyridyl))-N-metylkarboksamid

15 Blandingen inneholdende 2-[(4-bromfenyl)amino]benzoksazol-5-ol (1 ekv),
kalium bis(trimetylsilyl)amid (4 ekv), ble rørt i dimetylformamid i 30 minutter ved
| romtemperatur. Til denne blandingen ble det tilsatt (4-klor(2-pyridyl)-N-
metylkarboksamid (1 ekv) og kaliumkarbonat (1,2 ekv), og blandingen ble utsatt for
mikrobølger i 6 minutter ved 150 °C. Reaksjonsblanding ble så konsentrert og fordelt
20 mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble separert og vasket med saltvann,
tørket, filtrert og konsentrert. Rensing på Prep LC ga det ønskete produkt.
MS: $MH^+ = 439$.

Forbindelsene i den påfølgende tabell 5 (eksemplene 452 til 481), ble fremstilt ved å følge fremgangsmåten beskrevet for eksemplene 449 til 451.

Tabell 5

Eks.	Struktur	Navn	MH+
452		N-(2-aminoethyl)-4-((2-[(4-bromofenyl)amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy)pyridin-2-karboksamid	469,3
453		4-((2-[(4-bromofenyl)amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy)-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	539,4
454		4-((2-[(4-bromofenyl)amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy)-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]pyridin-2-karboksamid	495,3
455		4-((2-[(4-bromofenyl)amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy)-N-[(3R,5R)-5-[(metyloksy)metyl]-pyrrolidin-3-yl]pyridin-2-karboksamid	539,4
456		4-((2-[(4-klorfenyl)amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	395,8
457		4-((2-[(3,5-difluorofenyl)amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	397,4

Eks.	Struktur	Navn	MH+
458		N-metyl-4-[(2-[(2-(trifluorometyl)fenyl]amino)-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	429,4
459		4-[(2-[(2-fluorofenyl)amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	379,4
460		4-[(2-[(2,6-difluorofenyl)amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	397,4
461		N-metyl-4-[(2-[(3-(trifluorometyl)fenyl]amino)-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	429,4
462		4-[(2-[(2-klorofenyl)amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	395,8
463		4-[(2-[(2-etylfenyl)amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	389,4
464		N-metyl-4-[(2-[(4-(1-metyletyl)-fenyl]amino)-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	403,5
465		4-[(2-[(3-klorofenyl)amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	395,8
466		N-metyl-4-[(2-[(4-[(trifluorometyl)oksy]fenyl)-amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)-oksy]-pyridin-2-karboksamid	445,4
467		N-metyl-4-[(2-[(2-(1-metyletyl)fenyl]amino)-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	403,5

Eks.	Struktur	Navn	MH+
468		4-((2-[(3,4-diklorofenyl)amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	430,3
469		4-((2-[(4-etylfenyl)amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	389,4
470		4-[(2-[[4-(1-metyletyl)fenyl]-amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)-oksy]-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]-pyridin-2-karboksamid	458,5
471		4-((2-[(2,5-dimetylfenyl)amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	389,4
472		4-((2-[(4-bromofenyl)(metyl)-amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	454,3
473		N-metyl-4-[[2-(fenylamino)-1,3-benzoksazol-5-yl]oksy]pyridin-2-karboksamid	361,4
474		4-[(2-[[4-(dimetylamino)fenyl]-amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)-oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	404,4
475		4-[(2-[[4-(4-etyl piperazin-1-yl)-fenyl]amino]-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	473,5

Eks.	Struktur	Navn	MH+
476		4-({2-[(4-butylfenyl)amino]-1,3-benzoksazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	417,5
477		N-metyl-4-[(2-{[4-(fenyloksy)fenyl]amino}-1,3-benzoksazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	453,5
478		4-[(2-{[4-(1-metyletyl)fenyl]-amino}-1,3-benzoksazol-5-yl)-oksy]-N-(2-morfolin-4-yletyl)-pyridin-2-karboksamid	502,6
479		N-[1-(1-metyletyl)azetidin-3-yl]-4-[(2-{[4-(1-metyletyl)fenyl]-amino}-1,3-benzoksazol-5-yl)-oksy]-pyridin-2-karboksamid	486,6
480		4-({2-[(4-brom-3-fluorofenyl)-amino]-1,3-benzoksazol-5-yl}-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	458,3
481		4-[(2-{[4-(1-metyletyl)fenyl]-amino}-1,3-benzoksazol-5-yl)-oksy]-N-[2-(2-oksoimidazolidin-1-yl)etyl]pyridin-2-karboksamid	501,6

ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Dannelse av den korresponderende tiourea ble fulgt av LC/MS. Til dette ble jodmetan (1 ekv) tilsatt og varmet til 60 °C i 2 timer. Dannelse av tert-butyl 4-(2-{[4-brom-3-metylfenyl]amino}-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)pyridin-2-karboksylat ble fulgt med LC/MS. Til dette i metylenklorid ble det
 5 tilsatt trifluorediksyre og rørt ved omgivelsestemperatur over natten. Den resulterende 4-(2-{[4-brom-3-metylfenylamino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)pyridin-2-karboksylsyren ble renset ved preparativ kromatografi. MS: $MH^+ = 452$.

Trinn 2. Syntese av [4-(2-{[4-brom-3-metylfenyl]amino-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]-N-(2-pyrrolidinyletyl)karboksamid
 10

Til 4-(2-{[4-brom-3-metylfenylamino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)-pyridin-2-karboksylsyre (1 ekv) i tetrahydrofuran ble det tilsatt 2-pyrrolidinyletylamin (2 ekv), HBTU (2 ekv) og N,N-diisopropyletylamin (4 ekv) og rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Blandingen ble deretter konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det
 15 organiske sjiktet ble konsentrert, og preparativ kromatografi ga [4-(2-{[4-brom-3-metylfenyl]amino-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]-N-(2-pyrrolidinyletyl)karboksamid. MS: $MH^+ = 549$.

Eksempel 484

20 Syntese av [4-(2-{[2-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl]amino-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]-N-(2-pyrrolidinyletyl)karboksamid

Trinn 1. Syntese av 4-{2-[(2-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)pyridin-2-karboksylsyre

25 Til tert-butyl 4-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy]pyridin-2-karboksylat (1 ekv) i metanol ble det tilsatt 2-fluor-5-(trifluormetyl)benzenisotiocyanat (1 ekv), og rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Dannelse av den korresponderende tioureaforbindelsen ble fulgt med LC/MS. Til dette ble jodmetan (1 ekv) tilsatt, og blandingen ble varmet til 60 °C i 2 timer. Dannelse av tert-butyl 4-(2-{[2-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl]amino)-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)pyridin-2-karboksylat ble
 30 fulgt av LC/MS. Til dette i metylenklorid ble det tilsatt trifluorediksyre og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur over natten. Den resulterende 4-(2-{[2-fluor-5-(trifluormetyl)fenylamino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)pyridin-2-karboksylsyren ble renset ved preparativ kromatografi. MS: $MH^+ = 446$.

Trinn 2. Syntese av [4-(2-{[2-fluor-5-(trifluorometyl)fenyl]amino-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(2-pyrrolidinyletyl)karboksamid

Til 4-(2-{[2-fluor-5-(trifluorometyl)fenylamino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})pyridin-2-karboksytsyre (1 ekv) i tetrahydrofuran ble det tilsatt

- 5 2-pyrrolidinyletylamin (2 ekv), HBTU (2 ekv) og N,N-diisopropyletylamin (4 ekv) og rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Blandingen ble deretter konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble konsentrert, og preparativ kromatografi ga [4-(2-{[2-fluor-5-(trifluorometyl)fenyl]amino-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(2-pyrrolidinyletyl)karboksamid. MS: $MH^+ = 542$.

10

Eksempel 485

Syntese av [4-(2-{[4-brom-3-fluorofenyl]amino-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(2-piperidyletyl)karboksamid

- 15 Trinn 1. Syntese av 4-(2-{[4-brom-3-fluorofenyl]amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})pyridin-2-karboksytsyre

- Til tert-butyl 4-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy]pyridin-2-karboksylat (1 ekv) i metanol ble det tilsatt 4-brom-3-fluorobenzenisotiocyanat (1 ekv) og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Dannelse av den korresponderende
- 20 tioureaforbindelsen ble fulgt med LC/MS. Til dette ble jodmetan (1 ekv) tilsatt og varmet til 60 °C i 2 timer. Dannelse av tert-butyl 4-(2-{[4-brom-3-fluorofenyl]amino)-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})pyridin-2-karboksylat ble fulgt av LC/MS. Til dette i metylenklorid ble det tilsatt trifluorediksyre og rørt ved omgivelsestemperatur over natten. Den resulterende 4-(2-{[4-brom-3-fluorofenylamino)-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})pyridin-2-karboksytsyren ble renset ved preparativ kromatografi. MS: $MH^+ =$
- 25 456.

Trinn 2. Syntese av [4-(2-{[4-brom-3-fluorofenyl]amino-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(2-piperidyletyl)karboksamid

- 30 Til 4-(2-{[4-brom-3-fluorofenylamino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})pyridin-2-karboksytsyre (1 ekv) i tetrahydrofuran ble det tilsatt 2-piperidyletylamin (2 ekv), HBTU (2 ekv) og N,N-diisopropyletylamin (4 ekv) og rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Blandingen ble deretter konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble konsentrert, og preparativ kromatografi ga [4-(2-{[4-brom-3-fluorofenyl]amino-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl))-N-(2-
- 35 piperidyletyl)karboksamid. MS: $MH^+ = 567$.

Eksempel 486Syntese av 4-{{1-metyl-2-[(4-metylfenyl)amino-1-metylbenzimidazol-5-yloksy](2-pyridyl)}}-N-(2-pyrrolidinyletyl)karboksamid

5 Trinn 1. Syntese av 4-{{1-metyl-2-[(4-metylfenyl)amino]benzimidazol-5-yloksy}pyridin-2-karboksylysyre

Til tert-butyl 4-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy]pyridin-2-karboksylat (1 ekv) i metanol ble det tilsatt 4-metylbenzenisotiocyanat (1 ekv), og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Dannelse av den korresponderende

10 tioureaforbindelsen ble fulgt med LC/MS. Til dette ble jodmetan (1 ekv) tilsatt og varmet til 60 °C i 2 timer. Dannelse av tert-butyl 4-{{1-metyl-2-[(4-metylfenyl)amino]benzimidazol-5-yloksy}pyridin-2-karboksylat ble fulgt av LC/MS. Til dette i metylenklorid ble det tilsatt trifluoreddiksyre, og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur over natten. Den resulterende 4-{{1-metyl-2-[(4-

15 metylfenyl)amino]benzimidazol-5-yloksy}pyridin-2-karboksylysyren ble rensset ved preparativ kromatografi. MS: $MH^+ = 374$.

Trinn 2. Syntese av 4-{{1-metyl-2-[(4-metylfenyl)amino-1-metylbenzimidazol-5-yloksy](2-pyridyl)}}-N-(2-pyrrolidinyletyl)karboksamid

20 Til 4-{{1-metyl-2-[(4-metylfenyl)amino]benzimidazol-5-yloksy}pyridin-2-karboksylysyre (1 ekv) i tetrahydrofuran ble det tilsatt 2-pyrrolidinyletylamin (2 ekv), HBTU (2 ekv) og N,N-diisopropyletylamin (4 ekv), og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Blandingen ble deretter konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble konsentrert, og preparativ kromatografi ga

25 4-{{1-metyl-2-[(4-metylfenyl)amino-1-metylbenzimidazol-5-yloksy](2-pyridyl)}}-N-(2-pyrrolidinyletyl)karboksamid. MS: $MH^+ = 470$.

Eksempel 487Syntese av [4-(2-{{4-etylfenyl}amino-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}(2-pyridyl)}})-N-(2-pyrrolidinyletyl)karboksamid

30

Trinn 1. Syntese av 4-{{2-[(4-etylfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}pyridin-2-karboksylysyre

Til tert-butyl 4-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy]pyridin-2-karboksylat (1 ekv) i

35 metanol ble det tilsatt 4-etylbenzenisotiocyanat (1 ekv), og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Dannelse av den korresponderende tioureaforbindelsen ble fulgt med LC/MS. Til dette ble jodmetan (1 ekv) tilsatt og

varmet til 60 °C i 2 timer. Dannelse av tert-butyl 4-(2-([4-etylphenyl]amino)-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)pyridin-2-karboksylat ble fulgt av LC/MS. Til dette i metylenklorid ble det tilsatt trifluoreddiksyre, og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur over natten. Den resulterende 4-(2-([4-etylphenylamino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)pyridin-2-karboksylsyren ble rensset ved preparativ kromatografi. MS: $MH^+ = 388$.

Trinn 2. Syntese av [4-(2-([4-etylphenyl]amino)-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]-N-(2-pyrrolidinyletyl)karboksamid

10 Til 4-(2-([4-etylphenylamino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)pyridin-2-karboksylsyre (1 ekv) i tetrahydrofuran, ble det tilsatt 2-pyrrolidinyletylamin (2 ekv), HBTU (2 ekv) og N,N-diisopropyletylamin (4 ekv), og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Blandingen ble deretter konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble konsentrert, og preparativ kromatografi ga
15 [4-(2-([4-etylphenyl]amino)-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]-N-(2-pyrrolidinyletyl)karboksamid. MS: $MH^+ = 484$.

Eksempel 488

Syntese av [4-(2-([3-(tert-butyl)fenyl]amino)-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]-N-(2-piperidyletyl)karboksamid

20

Trinn 1. Syntese av 4-{2-([3-(tert-butyl)fenyl]amino)-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}pyridin-2-karboksylsyre

Til tert-butyl 4-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy]pyridin-2-karboksylat (1 ekv) i
25 metanol ble det tilsatt 3-(tert-butyl)benzenisotiocyanat (1 ekv), og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Dannelse av den korresponderende tioureaforbindelsen ble fulgt med LC/MS. Til dette ble jodmetan (1 ekv) tilsatt og varmet til 60 °C i 2 timer. Dannelse av tert-butyl 4-(2-([3-(tert-butyl)fenyl]amino)-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)pyridin-2-karboksylat ble fulgt med LC/MS. Til dette i
30 metylenklorid ble det tilsatt trifluoreddiksyre og rørt ved omgivelsestemperatur over natten. Den resulterende 4-(2-([3-(tert-butyl)fenylamino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)pyridin-2-karboksylsyren ble rensset ved preparativ kromatografi.
MS: $MH^+ = 416$.

Trinn 2. Syntese av [4-(2-{[3-(tert-butyl)fenyl]amino-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})(2-pyridyl)]-N-(2-piperidyletyl)karboksamid

Til 4-(2-{[3-(tert-butyl)fenylamino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})pyridin-2-karboksylysyre (1 ekv) i tetrahydrofuran, ble det tilsatt 2-piperidyletylamin (2 ekv),
 5 HBTU (2 ekv) og N,N-diisopropyletylamin (4 ekv), og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Blandingen ble deretter konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble konsentrert, og preparativ kromatografi ga [4-(2-{[3-(tert-butyl)fenyl]amino-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})(2-pyridyl)]-N-(2-piperidyletyl)karboksamid. MS: $MH^+ = 512$.

10

Eksempel 489

Syntese av [4-(2-{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})(2-pyridyl)]-N-(2-piperidyletyl)karboksamid

15 Trinn 1. Syntese av 4-{2-[(4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})pyridin-2-karboksylysyre

Til tert-butyl 4-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy]pyridin-2-karboksylat (1 ekv) i metanol ble det tilsatt 4-klor-3-(trifluorometyl)benzenisotiocyanat (1 ekv), og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Dannelse av den
 20 korresponderende tioureaforbindelsen ble fulgt med LC/MS. Til dette ble jodmetan (1 ekv) tilsatt og varmet til 60 °C i 2 timer. Dannelse av tert-butyl 4-(2-{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})pyridin-2-karboksylat ble fulgt med LC/MS. Til denne blandingen i metylenklorid ble det tilsatt trifluoreddiksyre, og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur over natten. Den resulterende 4-(2-
 25 {[4-klor-3-(trifluorometyl)fenylamino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})pyridin-2-karboksylysyren ble rensset ved preparativ kromatografi. MS: $MH^+ = 462$.

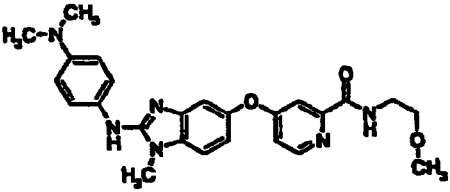
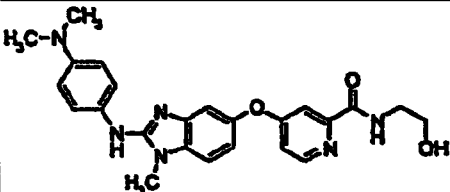
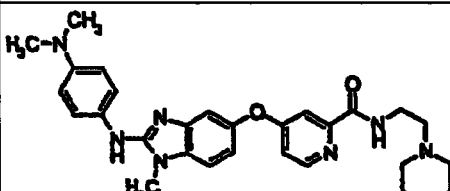
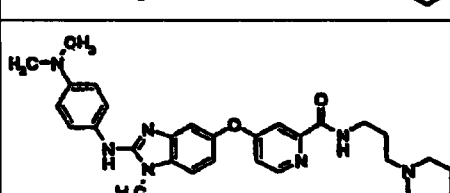
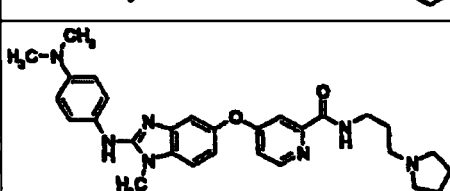
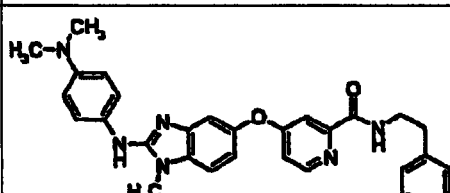
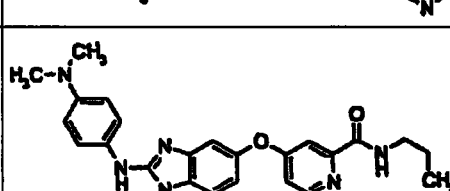
Trinn 2. Syntese av [4-(2-{4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})(2-pyridyl)]-N-(2-piperidyletyl)karboksamid

30 Til 4-(2-{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenylamino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})pyridin-2-karboksylysyre (1 ekv) i tetrahydrofuran, ble det tilsatt 2-piperidyletylamin (2 ekv), HBTU (2 ekv) og N,N-diisopropyletylamin (4 ekv), og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Blandingen ble deretter konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble konsentrert,
 35 og preparativ kromatografi ga [4-(2-{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})(2-pyridyl)]-N-(2-piperidyletyl)karboksamid. MS: $MH^+ = 558$.

Hver av forbindelsene 490 til 626 opplistet i den påfølgende tabell 6, ble syntetisert som angitt i høyre kolonne ved fremgangsmåten beskrevet i ett av eksemplene 482 til 489.

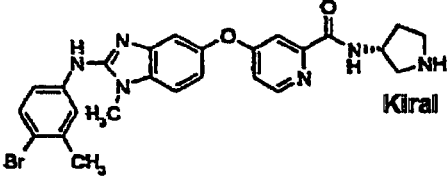
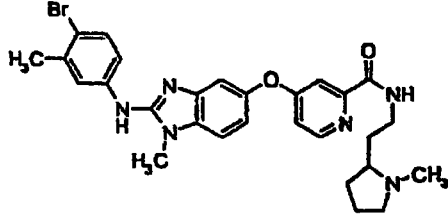
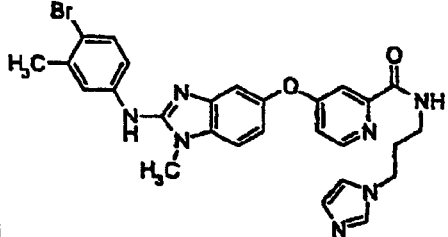
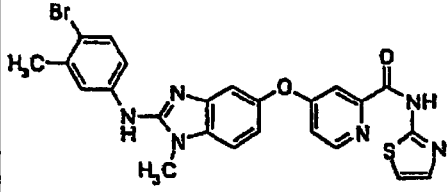
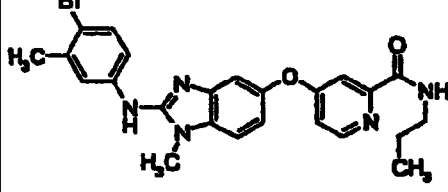
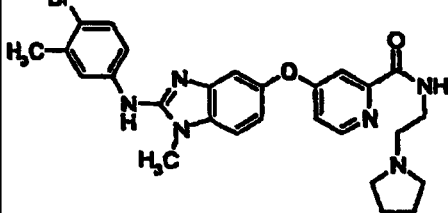
Tabell 6

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
490		4-[(2-{[4-(dimethylamino)fenyl]-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[(1-etylpyrrolidin-2-yl)-metyl]-pyridin-2-karboksamid	514,6	482
491		4-[(2-{[4-(dimethylamino)fenyl]-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	516,6	482
492		4-[(2-{[4-(dimethylamino)fenyl]-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(4-metyl piperazin-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	543,7	482
493		4-[(2-{[4-(dimethylamino)fenyl]-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-1,3-tiazol-2-ylpyridin-2-karboksamid	486,6	482
494		4-[(2-{[4-(dimethylamino)fenyl]-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]-pyridin-2-karboksamid	514,6	482
495		4-[(2-{[4-(dimethylamino)fenyl]-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	500,6	482
496		4-[(2-{[4-(dimethylamino)fenyl]-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	511,6	482

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
497		4-[(2-{{4-(dimethylamino)fenyl}}-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(metyloksy)etyl]pyridin-2-karboksamid	461,5	482
498		4-[(2-{{4-(dimethylamino)fenyl}}-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-hydroksyetyl)pyridin-2-karboksamid	447,5	482
499		4-[(2-{{4-(dimethylamino)fenyl}}-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-piperidin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	514,6	482
500		4-[(2-{{4-(dimethylamino)fenyl}}-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(3-piperidin-1-ylpropyl)pyridin-2-karboksamid	528,7	482
501		4-[(2-{{4-(dimethylamino)fenyl}}-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)pyridin-2-karboksamid	514,6	482
502		4-[(2-{{4-(dimethylamino)fenyl}}-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-pyridin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	508,6	482
503		4-[(2-{{4-(dimethylamino)fenyl}}-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-propylpyridin-2-karboksamid	445,5	482

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
504		4-[(2-[[4-(dimethylamino)fenyl]-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-piperazin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	515,6	482
505		4-[(2-[[4-(dimethylamino)fenyl]-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(metyloksy)propyl]pyridin-2-karboksamid	475,6	482
506		4-[(2-[[4-(dimethylamino)fenyl]-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-etylpyridin-2-karboksamid	431,5	482
507		N-[2-(acetilamino)etyl]-4-[(2-[[4-(dimethylamino)fenyl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy]pyridin-2-karboksamid	488,6	482
508		4-[(2-[[4-(dimethylamino)fenyl]-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(2-oksoimidazolidin-1-yl)etyl]-pyridin-2-karboksamid	515,6	482
509		4-[(2-[[4-(dimethylamino)fenyl]-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]pyridin-2-karboksamid	472,6	482
510		4-[(2-[[4-(dimethylamino)fenyl]-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(2-oksopyrrolidin-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	528,6	482

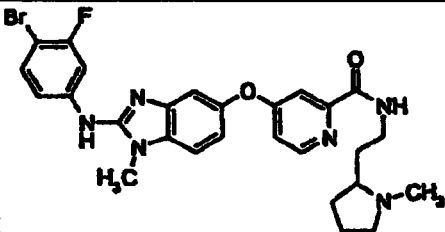
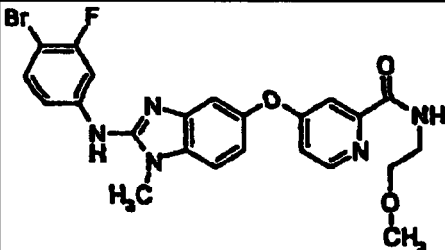
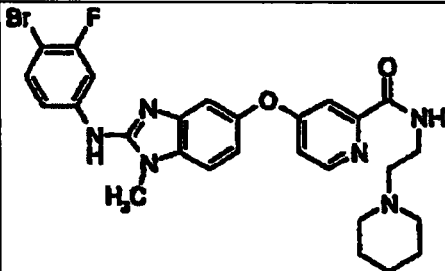
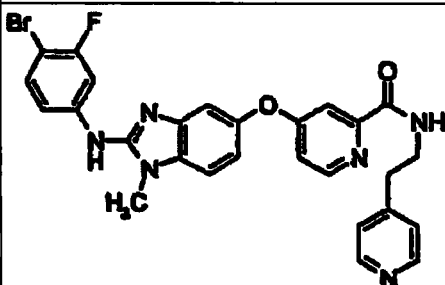
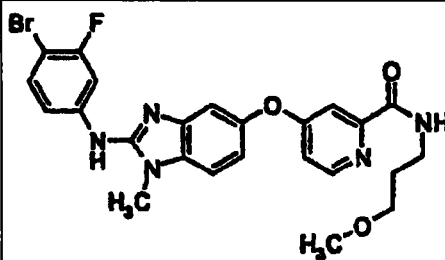
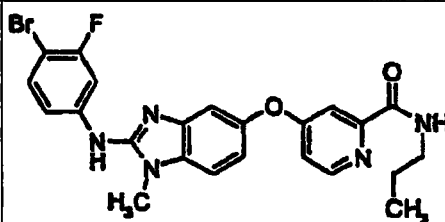
Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
511		4-[(2-[[4-brom-3-metylphenyl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[3-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	578,5	483
512		N-[2-(acetylamino)etyl]-4-({2-[(4-brom-3-metylphenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	538,4	483
513		4-({2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-etylpyridin-2-karboksamid	481,4	483
514		4-({2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	566,5	483
515		4-({2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[2-(metyloksy)etyl]pyridin-2-karboksamid	511,4	483
516		4-({2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	593,5	483

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
517		4-((2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]-pyridin-2-karboksamid	522,4	483
518		4-((2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]-pyridin-2-karboksamid	564,5	483
519		4-((2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	561,5	483
520		4-((2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-1,3-tiazol-2-yl-pyridin-2-karboksamid	536,4	483
521		4-((2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-propylpyridin-2-karboksamid	495,4	483
522		4-((2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	550,5	483

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
523		4-[(2-{{2-fluor-5-(trifluorometyl)fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-hydroksyetyl)-pyridin-2-karboksamid	490,4	484
524		4-[(2-{{2-fluor-5-(trifluorometyl)fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	571,5	484
525		N-[2-(acetyl-amino)etyl]-4-[(2-{{2-fluor-5-(trifluorometyl)fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	531,5	484
526		N-etyl-4-[(2-{{2-fluor-5-(trifluorometyl)fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	474,4	484
527		4-[(2-{{2-fluor-5-(trifluorometyl)fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	559,5	484

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
528		4-[(2-{[2-fluor-5-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(metyloksy)etyl]-pyridin-2-karboksamid	504,5	484
529		4-[(2-{[2-fluor-5-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propyl]pyridin-2-karboksamid	586,6	484
530		4-[(2-{[2-fluor-5-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]-pyridin-2-karboksamid	557,6	484
531		N-[2-(dimetylamino)etyl]-4-[(2-{[2-fluor-5-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	517,5	484
532		4-[(2-{[2-fluor-5-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	554,5	484

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
533		4-[(2-([2-fluor-5-(trifluorometyl)fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-1,3-tiazol-2-ylpyridin-2-karboksamid	529,5	484
534		4-[(2-([2-fluor-5-(trifluorometyl)fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-pyridin-4-yletyl)-pyridin-2-karboksamid	551,5	484
535		4-[(2-([2-fluor-5-(trifluorometyl)fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-propylpyridin-2-karboksamid	488,5	484
536		4-[(2-([2-fluor-5-(trifluorometyl)fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)-pyridin-2-karboksamid	543,5	484
537		4-[(2-((4-brom-3-fluorofenyl)-amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[(1-etylpyrrolidin-2-yl)metyl]-pyridin-2-karboksamid	568,5	485

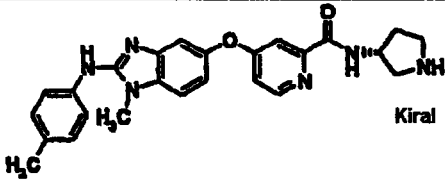
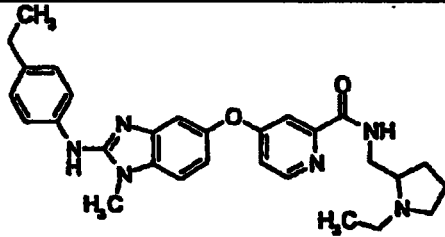
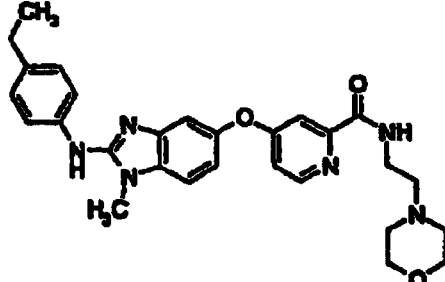
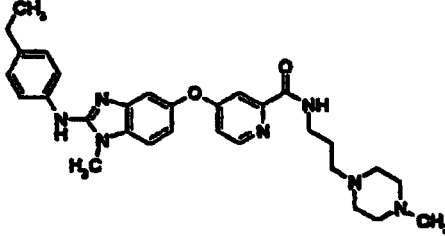
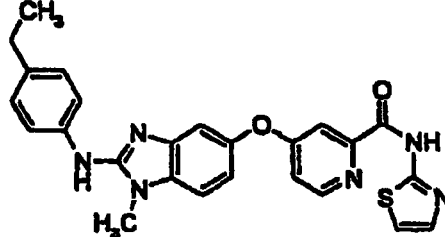
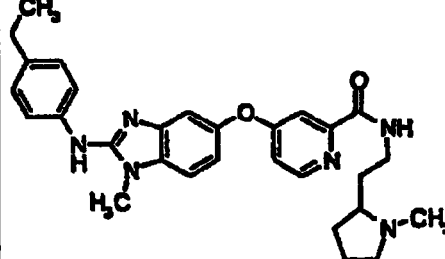
Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
538		4-((2-[(4-brom-3-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]-pyridin-2-karboksamid	568,5	485
539		4-((2-[(4-brom-3-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-[2-(metyloksy)etyl]pyridin-2-karboksamid	515,4	485
540		4-((2-[(4-brom-3-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-(2-piperidin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	568,5	485
541		4-((2-[(4-brom-3-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-(2-pyridin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	562,4	485
542		4-((2-[(4-brom-3-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-[3-(metyloksy)propyl]pyridin-2-karboksamid	529,4	485
543		4-((2-[(4-brom-3-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-propylpyridin-2-karboksamid	499,4	485

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
544		4-((2-[(4-brom-3-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-etylpyridin-2-karboksamid	485,3	485
545		4-((2-[(4-brom-3-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]pyridin-2-karboksamid	526,4	485
546		4-((2-[(4-brom-3-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[3-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	582,4	485
547		N-[(1-etylpyrrolidin-2-yl)metyl]-4-((1-metyl-2-[(4-metylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	485,6	486
548		4-((1-metyl-2-[(4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	487,6	486
549		4-((1-metyl-2-[(4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	514,6	486
550		4-((1-metyl-2-[(4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-1,3-tiazol-2-ylpyridin-2-karboksamid	457,5	486

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
551		4-((1-metyl-2-[(4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]-pyridin-2-karboksamid	485,6	486
552		4-((1-metyl-2-[(4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	471,6	486
553		N-[2-(dimetylamino)etyl]-4-((1-metyl-2-[(4-metylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	445,5	486
554		N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-4-((1-metyl-2-[(4-metylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	482,6	486
555		4-((1-metyl-2-[(4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[2-(metyloksy)etyl]-pyridin-2-karboksamid	432,5	486
556		N-(2-hydroksyetyl)-4-((1-metyl-2-[(4-metylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	418,5	486

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
557		4-((1-metyl-2-[(4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-piperidin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	485,6	486
558		4-((1-metyl-2-[(4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[3-(2-oksopyrrolidin-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	499,6	486
559		4-((1-metyl-2-[(4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(3-piperidin-1-ylpropyl)-pyridin-2-karboksamid	499,6	486
560		4-((1-metyl-2-[(4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)pyridin-2-karboksamid	485,6	486
561		4-((1-metyl-2-[(4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-pyridin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	479,6	486

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
562		4-({1-metyl-2-[(4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-piperazin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	486,6	486
563		4-({1-metyl-2-[(4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[3-(metyloksy)propyl]pyridin-2-karboksamid	446,5	486
564		4-({1-metyl-2-[(4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-propylpyridin-2-karboksamid	416,5	486
565		N-etyl-4-({1-metyl-2-[(4-metylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	402,5	486
566		N-[2-(acetylamino)etyl]-4-({1-metyl-2-[(4-metylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	459,5	486
567		4-({1-metyl-2-[(4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-[2-(2-oksoimidazolidin-1-yl)etyl]pyridin-2-karboksamid	486,5	486

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
568		4-({1-metyl-2-[(4-metylfenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]pyridin-2-karboksamid	443,5	486
569		4-({2-[(4-etylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-[(1-etylpyrrolidin-2-yl)metyl]pyridin-2-karboksamid	499,6	487
570		4-({2-[(4-etylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	501,6	487
571		4-({2-[(4-etylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	528,7	487
572		4-({2-[(4-etylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-1,3-tiazol-2-ylpyridin-2-karboksamid	471,6	487
573		4-({2-[(4-etylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]pyridin-2-karboksamid	499,6	487

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
574		4-({2-[(4-ethylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)-pyridin-2-karboksamid	485,6	487
575		N-[2-(dimetylamino)etyl]-4-({2-[(4-ethylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	459,6	487
576		4-({2-[(4-ethylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]pyridin-2-karboksamid	496,6	487
577		4-({2-[(4-ethylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-[2-(metyloksy)etyl]-pyridin-2-karboksamid	446,5	487
578		4-({2-[(4-ethylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-(2-hydroksyetyl)-pyridin-2-karboksamid	432,5	487

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
579		4-((2-[(4-etylphenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy)-N-(2-piperidin-1-yletyl)-pyridin-2-karboksamid	499,6	487
580		4-((2-[(4-etylphenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy)-N-(3-piperidin-1-ylpropyl)-pyridin-2-karboksamid	513,7	487
581		4-((2-[(4-etylphenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy)-N-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)-pyridin-2-karboksamid	499,6	487
582		4-((2-[(4-etylphenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy)-N-(2-pyridin-4-yletyl)-pyridin-2-karboksamid	493,6	487
583		4-((2-[(4-etylphenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy)-N-(2-piperazin-1-yletyl)-pyridin-2-karboksamid	500,6	487

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
584		4-({2-[(4-ethylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-[3-(metyloksy)propyl]-pyridin-2-karboksamid	460,5	487
585		4-({2-[(4-ethylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-propylpyridin-2-karboksamid	430,5	487
586		N-etyl-4-({2-[(4-ethylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	416,5	487
587		N-[2-(acetylamino)etyl]-4-({2-[(4-ethylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-pyridin-2-karboksamid	473,5	487
588		4-({2-[(4-ethylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-[2-(2-oksoimidazolidin-1-yl)etyl]-pyridin-2-karboksamid	500,6	487

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
589		4-[(2-{{3-(1,1-dimetyletyl)fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy]-N-[(1-etylpyrrolidin-2-yl)metyl]pyridin-2-karboksamid	527,7	488
590		4-[(2-{{3-(1,1-dimetyletyl)fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	529,7	488
591		4-[(2-{{3-(1,1-dimetyletyl)fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	556,7	488
592		4-[(2-{{3-(1,1-dimetyletyl)fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-1,3-tiazol-2-ylpyridin-2-karboksamid	499,6	488
593		4-[(2-{{3-(1,1-dimetyletyl)fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]-pyridin-2-karboksamid	527,7	488
594		4-[(2-{{3-(1,1-dimetyletyl)fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)-pyridin-2-karboksamid	513,7	488

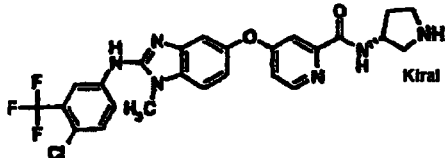
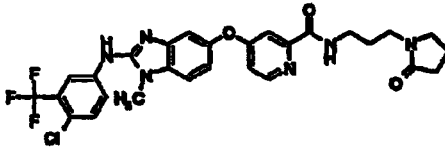
Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
595		4-[(2-{{3-(1,1-dimethylethyl)-phenyl}amino}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	524,6	488
596		4-[(2-{{3-(1,1-dimethylethyl)-phenyl}amino}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(metyloksy)etyl]pyridin-2-karboksamid	474,6	488
597		4-[(2-{{3-(1,1-dimethylethyl)-phenyl}amino}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-hydroksyetyl)pyridin-2-karboksamid	460,5	488
598		4-[(2-{{3-(1,1-dimethylethyl)-phenyl}amino}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-piperidin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	527,7	488
599		4-[(2-{{3-(1,1-dimethylethyl)-phenyl}amino}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(2-oksopyrrolidin-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	541,7	488

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
600		4-[(2-{{[3-(1,1-dimethylethyl)-phenyl]amino}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}oxy]-N-(3-piperidin-1-ylpropyl)pyridin-2-karboksamid	541,7	488
601		4-[(2-{{[3-(1,1-dimethylethyl)-phenyl]amino}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}oxy]-N-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)pyridin-2-karboksamid	527,7	488
602		4-[(2-{{[3-(1,1-dimethylethyl)-phenyl]amino}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}oxy]-N-(2-pyridin-4-ylethyl)pyridin-2-karboksamid	521,6	488
603		4-[(2-{{[3-(1,1-dimethylethyl)-phenyl]amino}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}oxy]-N-(2-piperazin-1-ylethyl)pyridin-2-karboksamid	528,7	488
604		4-[(2-{{[3-(1,1-dimethylethyl)-phenyl]amino}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}oxy]-N-[3-(metoksy)propyl]pyridin-2-karboksamid	488,6	488

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
605		4-[(2-{{3-(1,1-dimetyletyl)-fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-propylpyridin-2-karboksamid	458,6	488
606		4-[(2-{{3-(1,1-dimetyletyl)-fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-etylpyridin-2-karboksamid	444,5	488
607		N-[2-(acetilamino)etyl]-4-[(2-{{3-(1,1-dimetyletyl)-fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	501,6	488
608		4-[(2-{{3-(1,1-dimetyletyl)-fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(2-oksoimidazolidin-1-yl)etyl]pyridin-2-karboksamid	528,6	488
609		4-[(2-{{3-(1,1-dimetyletyl)-fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]pyridin-2-karboksamid	485,6	489
610		4-[(2-{{4-klor-3-(trifluorometyl)-fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]pyridin-2-karboksamid	574,0	489

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
611		4-[(2-{{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	571,0	489
612		4-[(2-{{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(dimetylamino)etyl]pyridin-2-karboksamid	534,0	489
613		4-[(2-{{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(metyloksy)propyl]pyridin-2-karboksamid	534,9	489
614		4-[(2-{{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-propylpyridin-2-karboksamid	504,9	489
615		4-[(2-{{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-etylpyridin-2-karboksamid	490,9	489
616		N-[2-(acetylamino)etyl]-4-[(2-{{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	547,9	489

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
617		4-[(2-{{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy]-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	576,0	489
618		4-[(2-{{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy]-N-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)-propyl]pyridin-2-karboksamid	603,1	489
619		4-[(2-{{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy]-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	560,0	489
620		4-[(2-{{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy]-N-[2-(metyloksy)etyl]pyridin-2-karboksamid	520,9	489
621		4-[(2-{{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy]-N-(2-piperidin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	574,0	489
622		4-[(2-{{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy]-N-(3-piperidin-1-ylpropyl)pyridin-2-karboksamid	588,0	489
623		4-[(2-{{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy]-N-(2-pyridin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	568,0	489
624		4-[(2-{{[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy]-N-(2-piperazin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	575,0	489

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
625		4-[(2-[[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]pyridin-2-karboksamid	531,9	498
626		4-[(2-[[4-klor-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(2-okso-1-pyrrolidinyl)propyl]pyridin-2-karboksamid	588,0	489

Eksempel 627

5 Trinn 1. Syntese av 4-[(2-[[4-klormetyl]fenyl]karbonylamino)-1-metylbenzimidazol-5-yloksy](2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid

En løsning av natriumtiocyanat (1 ekv) i aceton ble sakte tilsatt til en løsning av 4-(klormetyl)benzoylchlorid (1 ekv) i aceton ved 0 °C. Blandingen ble deretter filtrert over i en løsning av {4-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy](2-pyridyl)}-N-metylkarboksamid (1 ekv) i aceton. Dannelse av N-acyltiourea ble fulgt med LC/MS.
 10 Blandingen ble konsentrert, tatt over i tetrahydrofuran, og tilsatt 1-etyl-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid (2 ekv), og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Blandingen ble deretter konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble tørket og konsentrert, og ga [4-[(2-[[4-
 15 (klormetyl)fenyl]karbonylamino)-1-metylbenzimidazol-5-yloksy](2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid. MS: $MH^+ = 449$.

Trinn 2. Syntese av N-metyl{4-[1-metyl-2-({4-[(4-metylpipezaziny)metyl]-fenyl}karbonylamino)benzimidazol-5-yloksy](2-pyridyl)} karboksamid

20 Til en løsning av [4-(2-[[4-(klormetyl)fenyl]karbonylamino)-1-metylbenzimidazol-5-yloksy](2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid (1 ekv) i tetrahydrofuran ble det tilsatt metylpipezazin (4 ekv), og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og renset med preparativ kromatografi, som ga N-metyl{4-[1-metyl-2-({4-[(4-metylpipezaziny)metyl]-fenyl}karbonylamino)benzimidazol-5-yloksy](2-pyridyl)} karboksamid.
 25 MS: $MH^+ = 512$.

Eksempel 628

Trinn 1. Syntese av N-metyl[4-(1-metyl-2-{2-[4-[(4-metyl)piperazinyl]-metylfenyl}]benzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]karboksamid

- Til en løsning av {4-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy](2-pyridyl)}-N-metylkarboksamid (1 ekv) i tetrahydrofuran, ble det tilsatt 4-(klormetyl)benzoylklorid (1 ekv) og trietylamin (2 ekv). N-acylering ble fullført på 0,5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble konsentrert, og det urene råproduktet ble tilsatt metylpiperazin (4 ekv) og tetrahydrofuran, og blandingen ble rørt i 16 timer ved omgivelsestemperatur.
- Reaksjonsblandingen ble konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble konsentrert, tatt over i eddiksyre og varmet til 60 °C i 3 timer. Preparativ kromatografi ga N-metyl[4-(1-metyl-2-{2-[4-[(4-metyl)piperazinyl]metylfenyl}]benzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]karboksamid. MS: $MH^+ = 470$.

15

Eksempel 629

Trinn 1. Syntese av 2-kloro-4-(3-pyridyl)pyrimidin

- Nitrogen ble boblet gjennom en løsning av 2,4-dikloropyrimidin (1 ekv) i tetrahydrofuran og vann (3:1) i 0,5 timer. Bis(difenylfosfin)ferrocen palladium(II)klorid (0,05 ekv), fulgt av pyridin-3-borsyre (1 ekv) og natriumkarbonat (3 ekv) ble tilsatt, og blandingen ble varmet til 60 °C i 16 timer under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat og konsentrert. Rensing på silikagel ga 2-kloro-4-(3-pyridyl)pyrimidin. MS: $MH^+ = 190$.

25

Trinn 2. Syntese av 2-nitro-4-(4-(3-pyridyl)pyrimidin-2-yloksy)fenylamin

- En løsning av 4-amino-3-nitrofenol (1 ekv) og 2-kloro-4-(3-pyridyl)pyrimidin (1 ekv) i N,N-dimetylformamid ble behandlet med mikrobølger ved 150 °C i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet konsentrert og renses på silikagel, og ga 2-nitro-4-(4-(3-pyridyl)pyrimidin-2-yloksy)fenylamin. MS: $MH^+ = 309$.

30

Trinn 3. Syntese av 4-(4-(3-pyridyl)pyrimidin-2-yloksy)benzen-1,2-diamin

- Blandingen inneholdende 2-nitro-4-(4-(3-pyridyl)pyrimidin-2-yloksy)-fenylamin i metanol med en katalytisk mengde av 10 % Pd/C ble hydrogenert inntil den gule fargen forsvant, og dette ga 4-(4-(3-pyridyl)pyrimidin-2-yloksy)benzen-1,2-diamin. MS: $MH^+ = 279$.

35

Trinn 3. Syntese av {4-[(4-metylpiperazinyl)metyl]fenyl}-N-[5-(4-(3-pyridyl)pyrimidin-2-yloksy)benzimidazol-2-yl]karboksamid.

En løsning av natriumtiocyanat (1 ekv) i aceton ble sakte tilsatt til en løsning av 4-(klormetyl)benzoylchlorid (1 ekv) i aceton ved 0 °C. Blandingen ble så filtrert over i en
 5 løsning av 4-(4-(3-pyridyl)pyrimidin-2-yloksy)benzen-1,2-diamin (1 ekv) i aceton. Dannelse av N-acyltiourea ble fulgt med LC/MS. Blandingen ble konsentrert og tatt over i tetrahydrofuran, og ble så tilsatt 1-ethyl-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimidhydroklorid (2 ekv), og rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Blandingen ble konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet
 10 ble deretter tørket og konsentrert, og dette ga [4-(klormetyl)fenyl]-N-[5-(4-(3-pyridyl)pyrimidin-2-yloksy)benzimidazol-2-yl]karboksamid. Blandingen ble tatt over i tetrahydrofuran og tilsatt metylpiperazin (4 ekv), og rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og renset med preparativ kromatografi, som ga {4-[(4-metylpiperazinyl)metyl]fenyl}-N-[5-(4-(3-pyridyl)pyrimidin-2-yloksy)benzimidazol-2-yl]karboksamid. MS: $MH^+ = 520$.
 15

Eksempel 630

Trinn 1. Syntese av 4-etyl-1-[(4-nitrofenyl)metylpiperazin

Til 4-(klormetyl)-1-nitrobenzen (1 ekv) i tetrahydrofuran ble det tilsatt
 20 etylpiperazin (3 ekv), og blandingen ble rørt i 16 timer ved omgivelsestemperatur. Konsentrering og passering gjennom en silikaplugg ga 4-etyl-1-[(4-nitrofenyl)metylpiperazin. MS: $MH^+ = 249$.

Trinn 2. Syntese av 4-[(4-etyl-piperazinyl)metyl]fenylamin

Blandingen inneholdende 4-etyl-1-[(nitrofenyl)metylpiperazin i metanol med
 25 katalytisk mengde 10 % Pd/C ble hydrogenert, og dette ga 4-[(4-etyl-piperazinyl)metyl]fenylamin. MS: $MH^+ = 219$.

Trinn 3. Syntese av 4-[(4-etyl-piperazinyl)metyl]benzenisotiocyanat

Til 4-[(4-etyl-piperazinyl)metyl]fenylamin i aceton ved 0 °C, ble det tilsatt
 30 natriumbikarbonat (2 ekv), og tiofosgen (2 ekv). Blandingen ble brakt til omgivelsestemperatur, konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble tørket med natriumkarbonat og konsentrert, og dette ga 4-[(4-etyl-piperazinyl)metyl]benzenisotiocyanat. MS: $MH^+ = 261$.

Trinn 4. Syntese av [4-[(2-{[4-etylperaziny]metyl]fenyl]amino)-1-methylbenzimidazol-5-yloksy](2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid

Til 4-[(4-etylperaziny]metyl]benzenisotiocyanat (1 ekv) i metanol ble det tilsatt {4-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy](2-pyridyl)}-N-metylkarboksamid (1 ekv),
 5 og varmet til 60 °C i 16 timer. Preparativ kromatografi ga [4-[(2-{[4-etylperaziny]metyl]fenyl]amino)-1-metylbenimidazol-5-yloksy](2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid. MS: $MH^+ = 499$.

Eksempel 631

10 Trinn 1. Syntese av 4-etyl-1-(4-nitrofenyl)piperazin

Til 4-fluoro-1-nitrobenzen (1 ekv) i N,N-dimetylformamid ble det tilsatt etylperazin (2 ekv) og N,N-diisopropyletylamin (2 ekv), og dette ble varmet ved 80 °C i 16 timer. Resultantblandingen ble konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble så vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat og
 15 konsentrert. Blandingen passerte gjennom en silikapugg, og dette ga 4-etyl-1-(4-nitrofenyl)piperazin. MS: $MH^+ = 235$.

Trinn 2. Syntese av 4-(4-etylperaziny]fenylamin

Blandingen inneholdende 4-etyl-1-(4-nitrofenyl)piperazin i metanol med
 20 katalytisk mengde 10 % Pd/C ble hydrogenert til å gi 4-(4-etylperaziny]fenylamin. MS: $MH^+ = 205$.

Trinn 3. Syntese av 4-(4-etylperaziny]benzenisotiocyanat

Til 4-(4-etylperaziny]fenylamin i aceton ved 0 °C ble det tilsatt
 25 natriumbikarbonat (2 ekv) og tiofosgen (2 ekv). Blandingen ble brakt til omgivelsestemperatur, konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble tørket med natriumbikarbonat og natriumsulfat og så konsentrert, og dette ga 4-(4-etylperaziny]benzenisotiocyanat. MS: $MH^+ = 247$.

30 Trinn 4. Syntese av [4-(2-{[4-etylperaziny]fenyl]amino)-1-metylbenzimidazol-5-yloksy](2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid

Til 4-(4-etylperaziny]benzenisotiocyanat (1 ekv) i metanol ble det tilsatt {4-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy](2-pyridyl)}-N-metylkarboksamid (1 ekv), og blandingen ble oppvarmet ved 60 °C i 16 timer. Preparativ rensing ga
 35 [4-(2-{[4-etylperaziny]fenyl]amino)-1-metylbenzimidazol-5-yloksy](2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid. MS: $MH^+ = 485$.

Eksempel 632

Trinn 1. Syntese av 4-(2-bromoetyl)-1-nitrobenzen

Til 4-(2-bromoetyl)-1-nitrobenzen (1 ekv) i tetrahydrofuran ble det tilsatt morfolin (3 ekv), og blandingen ble rørt i 16 timer ved omgivelsestemperatur.

- 5 Blandingen ble konsentrert og passert gjennom en silikaplugg, og dette ga 4-[2-(4-nitrofenyl)etyl]morfolin. MS: $MH^+ = 236$.

Trinn 2. Syntese av 4-(2-morfolin-4-yletyl)fenylamin

- Blandingen inneholdende 4-[2-(4-nitrofenyl)etyl]morfolin i metanol med
10 katalytisk mengde 10 % Pd/C ble hydrogenert til å gi 4-(2-morfolin-4-yletyl)fenylamin. MS: $MH^+ = 206$.

Trinn 3. Syntese av 4-(2-morfolin-4-yletyl)benzenisotiocyanat

- Til 4-(2-morfolin-4-yletyl)fenylamin i aceton ved 0 °C ble det tilsatt
15 natriumbikarbonat (2 ekv) og tiofosgen (2 ekv). Blandingen ble brakt til omgivelsestemperatur, konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble tørket med natriumbikarbonat og natriumsulfat, og konsentrert til å gi 4(2-morfolin-4-yletyl)benzenisotiocyanat. MS: $MH^+ = 252$.

- 20 Trinn 4. Syntese av N-metyl[4-(1-metyl-2-{[4-(2-morfolin-4-yletyl)fenyl]amino}-benzimidazol-5-oksy)(2-pyridyl)]karboksamid

- Til 4(2-morfolin-4-yletyl)benzenisotiocyanat (1 ekv) i metanol ble det tilsatt {4-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy](2-pyridyl)}-N-metylkarboksamid (1 ekv), og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Den korresponderende
25 tioureaddannelsen ble fulgt med LC/MS. Til denne blandingen ble det så tilsatt jodmetan (1 ekv) og varmet ved 60 °C i 3 timer. Konsentrasjon fulgt av preparativ kromatografi ga N-metyl[4-(1-metyl-2-{[4-(2-morfolin-4-yletyl)fenyl]amino}-benzimidazol-5-oksy)(2-pyridyl)]karboksamid. MS: $MH^+ = 486$.

30 Eksempel 633

Trinn 1. Syntese av [(4-nitrofenyl)etyl]benzylamin

- Til en løsning av 1-(4-nitrofenyl)etan-1-on- (1 ekv) og fenylmetylamin (1 ekv) i metanol ble det tilsatt natriumtriacetoksyborhydrid (1,2 ekv). Den resulterende blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer, og ble så konsentrert og
35 fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble konsentrert og preparativ rensing ga [(4-nitrofenyl)etyl]benzylamin. MS: $MH^+ = 256$.

Trinn 2. Syntese av [(4-aminofenyl)etyl]benzylamin

Blandingen inneholdende [(4-nitrofenyl)etyl]benzylamin i metanol med katalytisk mengde 10 % Pd/C ble hydrogenert inntil den gule fargen var forsvunnet, og dette ga [(4-aminofenyl)etyl]benzylamin. MS: $MH^+ = 226$.

5

Trinn 3. Syntese av 4-{{[benzylamino]etyl}benzenisotiocyanat

Til [(4-nitrofenyl)etyl]benzylamin i aceton ved 0 °C ble det tilsatt natriumbikarbonat (2 ekv) og tiofosgen (2 ekv). Blandingen ble brakt til omgivelsestemperatur, konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske
10 sjiktet ble tørket med natriumbikarbonat og natriumsulfat, og konsentrert til å gi 4-{{[benzylamino]etyl}benzenisotiocyanat. MS: $MH^+ = 268$.

Trinn 4. Syntese av N-metyl(4-{1-metyl-2-2[(4-{{[benzylamino]etyl}fenyl)-amino]benzimidazol-5-yloksy)-(2-pyridyl))karboksamid

15 Til en løsning av [4-(3,4-diaminofenoksy)(2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid (1 ekv) i metanol ble det tilsatt 4-{{[benzylamino]etyl}benzenisotiocyanat (1 ekv) og blandingen ble varmet til 60 °C i 3 timer. Preparativ kromatografi ga N-metyl(4-{1-metyl-2-2[(4-{{[benzylamino]etyl}fenyl)amino]benzimidazol-5-yloksy)-(2-pyridyl))-karboksamid. MS: $MH^+ = 506$.

20

Eksempel 634

Trinn 1. Syntese av (5-fluoro-2-nitrofenyl)metylamin

En løsning av 5-fluoro-2-nitrofenylamin (1 ekv) i metylenklorid ble behandlet med trifluoreddiksyreanhydrid (1 ekv), og blandingen ble rørt i 10 minutter ved 0 °C.

25 Reaksjonen ble stoppet med en løsning av mettet natriumbikarbonat. Det organiske sjiktet ble separert og vasket med vann, saltvann, tørket og fordampet. Til løsningen av trifluoracetamid (1 ekv) i en blanding av toluen, acetonitril og natriumhydroksidløsning (50 %), ble det tilsatt benzyltrimetylammoniumklorid (1 ekv) og dimetylsulfat (1,2 ekv). Tofaseblandingen ble rørt over natten i romtemperatur og fordampet.

30 Blandingen ble opptatt i etylacetat, vasket med vann og saltvann, og tørket og fordampet. Råmaterialet ble rensset ved kolonnekromatografi eluert med 1:1 heksan og etylacetat, som ga (5-fluoro-2-nitrofenyl)metylamin. MS: $MH^+ = 170$.

Trinn 2. Syntese av {4-[4-amino-3-(metylamino)fenoksy](2-pyridyl)}-N-metylkarboksamid

35

Blandingen inneholdende 5-fluor-2-nitrofenylamin (1 ekv), kaliumbis(trimetylsilyl)amid (2 ekv), ble rørt i dimetylformamid i 2 timer i

romtemperatur. Til denne blandingen ble det tilsatt (3-hydroksyfenyl)-N-metylkarboksamid (1 ekv) og kaliumkarbonat (1,2 ekv) og blandingen ble rørt ved 90 °C i 16 timer. Reaksjonsblanding ble deretter konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble separert, vasket med saltvann, tørket, filtrert og konsentrert i vakuum, som ga et fast, brunt stoff. Rensing på silikagel ga N-metyl{4-[3-(metylamino)-4-nitrofenoksy](2-pyridyl)}karboksamid. Dette ble opptatt i metanol og hydrogenert med katalytisk mengde 10 % Pd/C, som ga {4-[4-amino-3-(metylamino)fenoksy](2-pyridyl)}-N-metylkarboksamid. MS: $MH^+ = 272$.

10 Trinn 3. Syntese av (4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-6-yloksy)-(2-pyridyl)-N-metylkarboksamid

En løsning av {4-[4-amino-3-(metylamino)fenoksy](2-pyridyl)}-N-metylkarboksamid (1 ekv) i metanol ble behandlet med 4-bromfenylisotiocyanat (1 ekv) og rørt ved 60 °C i 2 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt til romtemperatur, tilsatt jodmetan (1 ekv) og rørt over natten ved 60 °C. Reaksjonsblanding ble konsentrert, og preparativ kromatografi ga (4-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-6-yloksy)-(2-pyridyl)-N-metylkarboksamid. MS: $MH^+ = 452$.

Eksempel 635

20 Trinn 1. Syntese av ((5-aminobenzimidazol-2-yl)(4-bromfenylamin)

En løsning av 4-nitrobenzen-1,2-diamin i metanol ble behandlet med 4-bromfenylisotiocyanat (1 ekv) og rørt ved 60 °C i 2 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt til romtemperatur, tilsatt jodmetan (1 ekv) og rørt over natten ved 60 °C. Reaksjonsblanding ble konsentrert og renses på silikagel, som ga (4-bromfenyl)(5-nitrobenzimidazol-2-yl)amin. Produktet ble opptatt i metanol og hydrogenert med katalytisk mengde 10 % Pd/C, som ga ((5-aminobenzimidazol-2-yl)(4-bromfenylamin). MS: $MH^+ = 302$.

30 Trinn 2. Syntese av [4-(2-[(4-bromfenyl)amino]benzimidazol-5-yl)amino]-(2-pyridyl)-N-metylkarboksamid

Til en løsning av ((5-aminobenzimidazol-2-yl)(4-bromfenylamin (1 ekv) i N,N-dimetylformamid ble det tilsatt natriumhydrid (2 ekv), og blandingen ble mikrobølget i 8 minutter ved 220 °C. Reaksjonsblanding ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet ble tørket med natriumsulfat og konsentrert. Preparativ kromatografi ga [4-(2-[(4-bromfenyl)amino]benzimidazol-5-yl)amino]-(2-pyridyl)-N-metylkarboksamid. MS: $MH^+ = 437$.

Eksempel 636

Trinn 1. Syntese av (4-{2-[(4-bromfenyl)metyl]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)-(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid

Til 4-bromfenyleddiksyre (1 ekv) i diklormetan inneholdende en dråpe
 5 N,N-dimetylformamid ved 0 °C, ble det tilsatt oksalyklorid (1,2 ekv). Den resulterende blandingen ble så brakt til omgivelsestemperatur og rørt i 2 timer. Blandingen ble konsentrert og ble så tilsatt tetrahydrofuran og [4-(3,4-diaminifenoksy)(2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid (1 ekv), trietylamin (1 ekv), og rørt i 2 timer. Dannelse av det N-acylerte produktet ble fulgt av LC/MS. Blandingen ble konsentrert og fordelt mellom
 10 etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble tørket med natriumsulfat, konsentrert, opptatt i eddiksyre og varmet til 60 °C i 2 timer. Preparativ kromatografi ga (4-{2-[(4-bromfenyl)metyl]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)-(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid. MS: $MH^+ = 451$.

15 Eksempel 637

Trinn 1. Syntese av 4-({1-metyl-5-[2-(N-metylkarbamoyl)(4-pyridyloksy))]-benzimidazol-2-yl} amino)benzosyre

Til {4-(3-amino-4-(metylamino)fenoksy)(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid
 (1 ekv) i metanol, ble det tilsatt 4-isotiocyanatbenzosyre (1 ekv), og blandingen ble rørt
 20 ved 60 °C i 3 timer. Til dette ble det tilsatt jodmetan (1 ekv), og blandingen ble varmet til 60 °C i 3 timer, løsemiddelet ble konsentrert og blandingen ble rensset på silikagel som ga 4-({1-metyl-5-[2-(N-metylkarbamoyl)(4-pyridyloksy))]-benzimidazol-2-yl} amino)benzosyre. MS: $MH^+ = 417$.

25 Trinn 2. Syntese av N-metyl[4-(1-metyl-2-{[4-(2-morfolin-4-yletyl)fenyl]-amino-benzimidazol-5-oksy)(2-pyridyl)]karboksamid CHIR-164277

Til 4-({1-metyl-5-[2-(N-metylkarbamoyl)(4-pyridyloksy))]-benzimidazol-2-yl}-amino)benzosyre (1 ekv) i tetrahydrofuran ble det tilsatt morfolin (2 ekv), N,N-diisopropyletylamin (4 ekv) og HBTU (2 ekv), og blandingen ble rørt ved
 30 omgivelsestemperatur i 16 timer. Blandingen ble så konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble vasket med saltvann og tørket med natriumsulfat. Preparativ kromatografi ga N-metyl[4-(1-metyl-2-{[4-(2-morfolin-4-yletyl)fenyl]-amino-benzimidazol-5-oksy)(2-pyridyl)]karboksamid. MS: $MH^+ = 529$.

Eksempel 638

Trinn 1. Syntese av 3-({1-metyl-5-[2-(N-metylkarbamoyl)(4-pyridyloksi)]-benzimidazol-2-yl}amino)benzosyre

Til 4-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy](2-pyridyl)}-N-metylkarboksamid
 5 (1 ekv) i metanol ble det tilsatt 3-isotiocyanatbenzosyre (1 ekv), og blandingen ble rørt ved 60 °C i 3 timer. Til dette ble det tilsatt jodmetan (1 ekv), og blandingen ble varmet til 60 °C i 3 timer, løsemiddelet konsentrert, og blandingen ble rensert på silikagél, som ga 3-({1-metyl-5-[2-(N-metylkarbamoyl)(4-pyridyloksi)]benzimidazol-2-yl}amino)benzosyre. MS: $MH^+ = 417$.

10

Trinn 2. Syntese av N-metyl[3-(1-metyl-2-{[4-(2-morfolin-4-yletyl)fenyl]-amino-benzimidazol-5-oksy)(2-pyridyl)]karboksamid

Til 3-({1-metyl-5-[2-(N-metylkarbamoyl)(4-pyridyloksi)]benzimidazol-2-yl}-amino)benzosyre (1 ekv) i tetrahydrofuran ble det tilsatt morfolin (2 ekv),
 15 N,N-diisopropyletylamin (4 ekv), EDCI (2 ekv), HOAT (1,2 ekv), og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Blandingen ble så konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble vasket med saltvann og tørket med natriumsulfat. Preparativ kromatografi ga N-metyl[3-(1-metyl-2-{[4-(2-morfolin-4-yletyl)-fenyl]amino-benzimidazol-5-oksy)(2-pyridyl)]karboksamid. MS: $MH^+ = 529$.

20 Hver av forbindelsene 639 til 698 som er opplistet i tabell 7, ble syntetisert som angitt i den høyre kolonnen ved fremgangsmåten beskrevet i ett av eksemplene 627 til 638, eller som angitt på annen måte.

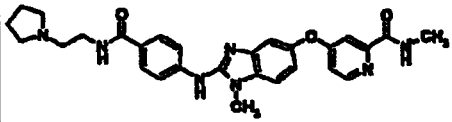
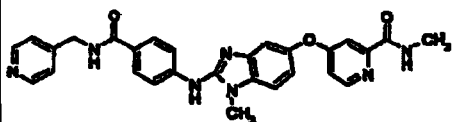
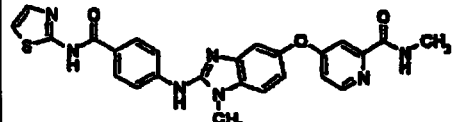
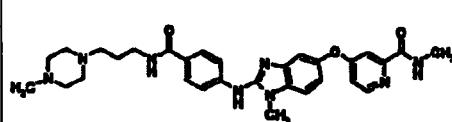
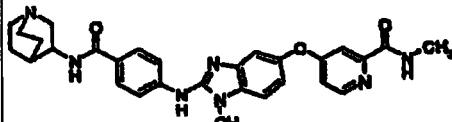
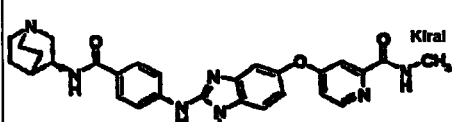
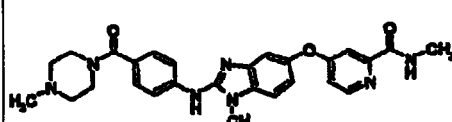
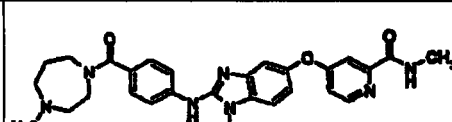
25

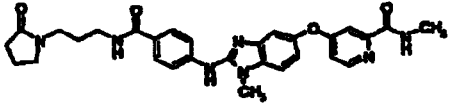
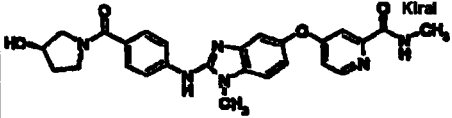
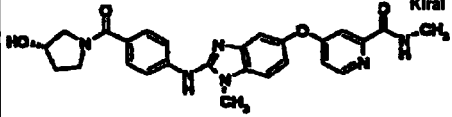
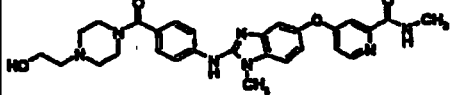
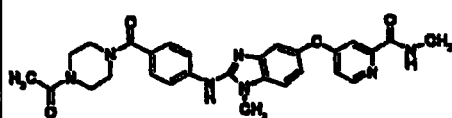
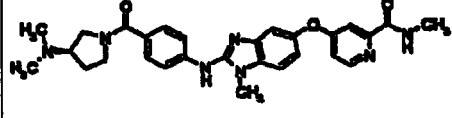
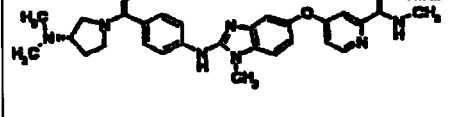
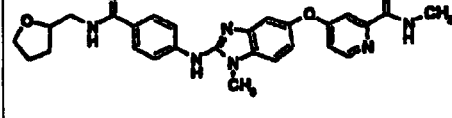
Tabell 7

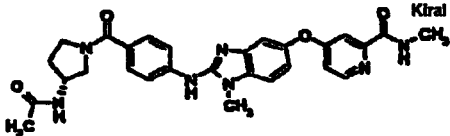
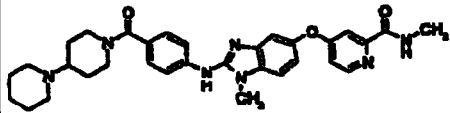
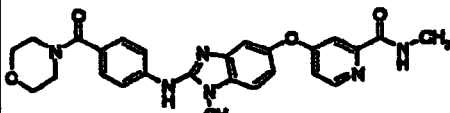
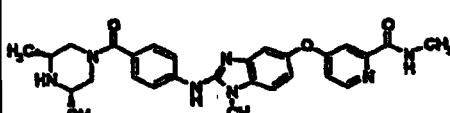
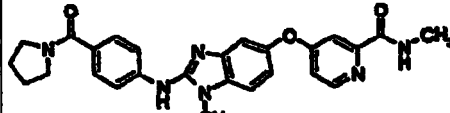
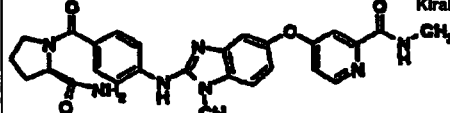
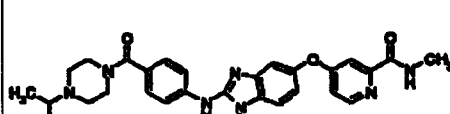
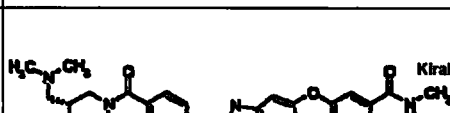
Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
639		4-({2-[(4-bromfenyl)metyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksi)-N-metylpyridin-2-karboksamid	452,3	636
640		4-({2-[(4-bromfenyl)amino]-1H-benzimidazol-6-yl}amino)-N-metylpyridin-2-karboksamid	438,3	635

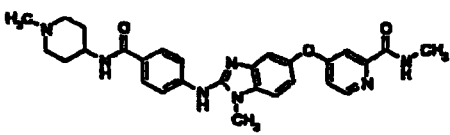
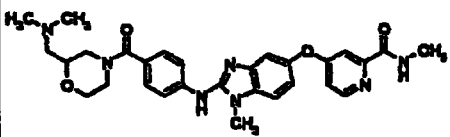
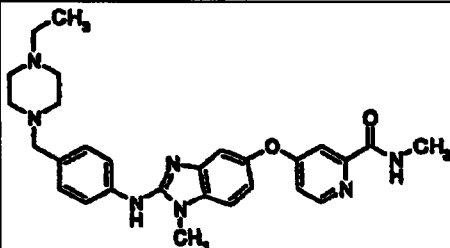
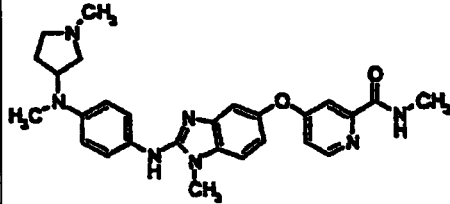
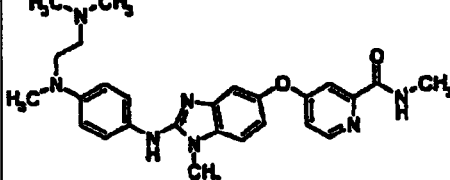
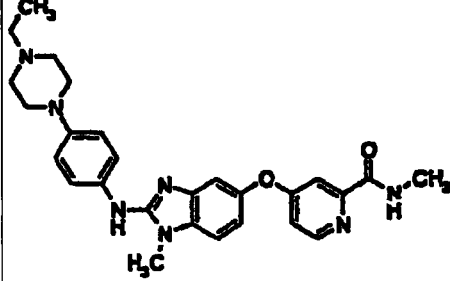
Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
641		4-({2-[(4-bromofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-6-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	453,3	634
642		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(4-{1-[(fenylmetyl)amino]etyl}fenyl)-amino]-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-pyridin-2-karboksamid	507,6	633
643		4-({2-[(4-{[2-(dimetyl-amino)etyl]oksy}fenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	461,5	631
644		N-metyl-4-({1-metyl-2-({4-[(metyl-amino)karbonyl]fenyl)-amino)-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)pyridin-2-karboksamid	431,5	637
645		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(4-{[(2-morfolin-4-yletyl)amino]-karbonyl}fenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	530,6	637
646		4-{{2-({4-[(4-etyl-piperazin-1-yl)karbonyl]fenyl)amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	514,6	637
647		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(4-{[(2-pyridin-4-yletyl)amino]-karbonyl}fenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	522,6	637
648		4-[(2-{{4-({[2-(dimetyl-amino)etyl]amino}karbonyl)fenyl}-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	488,6	637

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks'
649		4-((2-((4-((3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)carbonyl)fenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	514,6	637
650		N-metyl-4-((1-metyl-2-((4-(((1-metyletyl)amino)karbonyl)fenyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-pyridin-2-karboksamid	459,5	637
651		4-((2-((4-(2,6-dimetylmorfolin-4-yl)fenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	487,6	120a
652		N-metyl-4-((1-metyl-2-((4-(piperidin-1-yl)fenyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-pyridin-2-karboksamid	457,5	120a
653		N-metyl-4-((1-metyl-2-((4-((2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl)amino)karbonyl)fenyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-pyridin-2-karboksamid	528,6	637
654		N-metyl-4-((1-metyl-2-((4-((2-piperidin-1-yletyl)amino)karbonyl)fenyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-pyridin-2-karboksamid	528,6	637
655		4-((2-((4-((3-(1H-imidazol-1-yl)propyl)amino)karbonyl)fenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	525,6	637
656		4-((2-((4-((1-etylpyrrolidin-2-yl)metyl)amino)karbonyl)fenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	528,6	637

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
657		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(4-{[2-pyrrolidin-1-yletyl]amino}-karbonyl}fenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	514,6	637
658		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(4-{[pyridin-4-ylmetyl]amino}-karbonyl}fenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	508,6	637
659		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(4-{[1,3-tiazol-2-ylamino]-karbonyl}fenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	500,6	637
660		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[(4-{[3-(4-metyl piperazin-1-yl)propyl]-amino}karbonyl}fenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl]oksy)-pyridin-2-karboksamid	557,7	637
661		4-({2-[(4-{(1-azabisyklo[2,2,2]okt-3-ylamino)karbonyl}fenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	526,6	637
662		4-({2-[(4-{[(3S)-1-azabisyklo[2,2,2]okt-3-ylamino]-karbonyl}fenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	526,6	637
663		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(4-{[4-metyl piperazin-1-yl]karbonyl}-fenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	500,6	637
664		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(4-{[4-metyl-1,4-diazepan-1-yl]-karbonyl}fenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	514,6	637

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
665		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{[4-({[3-(2-oksopyrrolidin-1-yl)propyl]-amino}karbonyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	542,6	637
666		4-({2-[(4-({[(3R)-3-hydroksy-pyrrolidin-1-yl]karbonyl}-fenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	487,5	637
667		4-({2-[(4-({[(3S)-3-hydroksy-pyrrolidin-1-yl]karbonyl}-fenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	487,5	637
668		4-({2-[(4-({[4-(2-hydroksyetyl)-piperazin-1-yl]karbonyl}fenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	530,6	637
669		4-({2-[(4-({[4-(2-acetyl-piperazin-1-yl]karbonyl}fenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	528,6	637
670		4-({2-[(4-({[(3R)-3-(dimetyl-amino)pyrrolidin-1-yl]-karbonyl}fenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	514,6	637
671		4-({2-[(4-({[(3S)-3-(dimetyl-amino)pyrrolidin-1-yl]-karbonyl}fenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	514,6	637
672		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(4-({[(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-amino]karbonyl}fenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-pyridin-2-karboksamid	501,6	637

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
673		4-((2-((4-((3R)-3-(acetylamino)pyrrolidin-1-yl)-karbonyl)fenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	528,6	637
674		4-((2-((4-(1,4'-bipiperidin-1'-ylkarbonyl)fenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	568,7	637
675		N-metyl-4-((1-metyl-2-((4-(morfolin-4-ylkarbonyl)fenyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)pyridin-2-karboksamid	487,5	637
676		4-((2-((4-((3R,5S)-3,5-dimetyl-piperazin-1-yl)-karbonyl)fenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	514,6	637
677		N-metyl-4-((1-metyl-2-((4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)fenyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)pyridin-2-karboksamid	471,5	637
678		4-((2-((4-((2R)-2-(amino-karbonyl)pyrrolidin-1-yl)-karbonyl)fenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	514,6	637
679		N-metyl-4-((1-metyl-2-((4-((4-(metyletyl)-piperazin-1-yl)-karbonyl)fenyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-pyridin-2-karboksamid	528,6	637
680		4-((2-((4-((2R,5S)-2-((dimetyl-amino)metyl)-5-metyl-morfolin-4-yl)karbonyl)fenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	558,7	637

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
681		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(4-((1-metylpiperidin-4-yl)-amino]karbonyl}fenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	514,6	637
682		4-[(2-({4-((2-[(dimetylamino)-metyl]morfolin-4-yl}karbonyl)-fenyl)amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpýridin-2-karboksamid	544,6	637
683		4-{{2-({4-[(4-etyl-piperazin-1-yl)metyl]fenyl}amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-N-metylpýridin-2-karboksamid	500,6	630
684		N-metyl-4-{{1-metyl-2-({4-[metyl(1-metylpýrrolidin-3-yl)-amino]fenyl}amino)-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-pyridin-2-karboksamid	486,6	631
685		4-({2-[(4-{{2-(dimetylamino)-etyl}(metyl)amino}fenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpýridin-2-karboksamid	474,6	631
686		4-[(2-{{4-(4-etyl-piperazin-1-yl)fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpýridin-2-karboksamid	486,6	631

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
687		4-{{2-({4-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)ethyl]fenyl}amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	514,6	632
688		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{4-(2-morfolin-4-yletyl)fenyl}-amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	487,6	632
689		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{4-(2-piperidin-1-yletyl)fenyl}-amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	485,6	632
690		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-fenyl}-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy]pyridin-2-karboksamid	471,6	628
691		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-fenyl}karbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-pyridin-2-karboksamid	514,6	627
692		N-metyl-4-{{1-metyl-2-({4-(morfolin-4-ylmetyl)fenyl}-karbonyl)amino}-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	501,6	627
693		N-metyl-4-{{1-metyl-2-({4-(piperidin-1-ylmetyl)fenyl}-karbonyl)amino}-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	499,6	627

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
694		N-metyl-4-({1-metyl-2-[4-(morfolin-4-ylmetyl)fenyl]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	458,5	628
695		N-metyl-4-({1-metyl-2-[4-(piperidin-1-ylmetyl)fenyl]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	456,6	628
696		4-({2-[4-({[2-(dimetyl-amino)etyl]amino}metyl)fenyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	459,6	628
697		4-{{2-[4-{{[2-(dimetyl-amino)etyl](metyl)amino]metyl}-fenyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]-oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	473,6	628
698		4-[(4-metyl-piperazin-1-yl)-metyl]-N-{5-[(4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)oksy]-1H-benzimidazol-2-yl}benzamid	521,6	629

Eksempel 699

Trinn 1. Syntese av {4-[2-metoksy-4-(metyl-amino)-5-nitrofenoksy](2-pyridyl)}-N-metylkarboksamid

- 5 Til en rørt løsning av konsentrert salpetersyre (22 ekv) ble det tilsatt 2 h-benzo[d]1,3-dioksan (1 ekv) ved 0-10 °C i 0,5 timer, og rørt ytterligere i 0,5 timer. Til denne reaksjonsblandingen ble det så dråpevis tilsatt konsentrert svovelsyre (0,06 ekv) ved 0-10 °C i 0,5 timer, og så rørt ved 20 °C i 0,5 timer. Blandingen ble så helt over i knust is og separert fast stoff ble filtrert, vasket med vann og tørket, som ga
- 10 5,6-dinitro-2 h-benzol[d]1,3-dioksalan. MS: $MH^+ = 212$.

Trinn 2. Syntese av metyl(6-nitro(2 h-benzo[3,4-d]1,3-dioksalan-5-yl)amin

Til en rørt løsning av metylamin i eter og etanol (1,5:1) ble det tilsatt 5,6-dinitro-2 h-benzol[d]1,3-dioksalan, og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 24 timer. Løsemiddelet ble fordampet under vakuum og det
 5 faste stoffet vasket med vann og tørket, som ga metyl(6-nitro(2 h-benzo[3,4-d]1,3-dioksalan-5-yl))amin. MS: $MH^+ = 196$.

Trinn 3. Syntese av 2-metoksy-4-(metylamino)-5-nitrofenol

Til en rørt løsning av metanol ble det sakte tilsatt natriummetan (4,8 ekv) ved omgivelsestemperatur, fulgt av metyl(6-nitro(2 h-benzo[3,4-d]1,3-dioksalan-5-yl))amin
 10 (1 ekv), og blandingen ble rørt i 2 timer, og deretter refluksert i 0,5 timer og fortynnet med vann. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble det separerte, faste materialet filtrert og tørket, som ga 2-metoksy-4-(metylamino)-5-nitrofenol som et rødt, fast stoff. MS: $MH^+ = 198$.

Trinn 4. Syntese av {4-[2-metoksy-4-(metylamino)-5-nitrofenoksy](2-pyridyl)}-
 15 N-metylkarboksamid

Til en rørt løsning av 2-metoksy-4-(metylamino)-5-nitrofenol (1 ekv) i N,N-dimetylacetamid, ble det tilsatt kalium-t-butoksid (1,2 ekv), og røring ble fortsatt ved omgivelsestemperatur inntil størkning. Til dette ble så tilsatt (3-klorfenyl)-N-metylkarboksamid (1 ekv) og vannfritt kaliumkarbonat (1 ekv), og den resulterende
 20 blandingen ble varmet til 50 °C hvorved det faste stoff ble flytende. Blandingen ble så varmet til 110 °C i 12 timer. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble løsemiddelet fradestillert, og det resulterende, faste stoffet ble ekstrahert ved anvendelse av etylacetat i en soxhlet-apparatur i 48 timer. Det organiske sjiktet ble avkjølt til 0 °C, og produktet krystalliserte fra etylacetat, og ga {4-[2-metoksy-4-(metylamino)-5-nitrofenoksy](2-
 25 pyridyl)}-N-metylkarboksamid. MS: $MH^+ = 332$.

Trinn 5. Syntese av 4-{2-[(4-klorfenyl)amino]-6-metoksy-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}pyridin-2-karboksylsyre

Til tert-butyl 4-[3-amino-6-metoksy-4-(metylamino)fenoksy]pyridin-2-karboksylat (1 ekv) i metanol, ble det tilsatt 4-klorbenzenisotiocyanat (1 ekv), og
 30 blandingen ble og rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Dannelse av det korresponderende tiourea ble fulgt med LC/MS. Til dette ble det tilsatt jodmetan (1 ekv) og varmet til 60 °C i 2 timer. Dannelse av tert-butyl 4-(2-{[4-klorfenyl]amino}-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)pyridin-2-karboksylat ble fulgt av LC/MS. Til dette i metylenklorid ble det tilsatt trifluoreddiksyre, og blandingen ble rørt ved
 35 omgivelsestemperatur over natten. Den resulterende 4-(2-{[4-klorfenylamino]-6-metoksy-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}pyridin-2-karboksylsyren ble rensset ved preparativ kromatografi. MS: $MH^+ = 424$.

Trinn 6. Syntese av [4-(2-{[4-klorfenyl]amino-6-metoksy-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})(2-pyridyl)]-N-(2-pyrrolidinyletyl)karboksamid

Til 4-(2-{[4-klorfenylamino]-6-metoksy-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})-pyridin-2-karboksytsyre (1 ekv) i tetrahydrofuran, ble det tilsatt

- 5 2-pyrrolidinyletylamin (2 ekv), HBTU (2 ekv) og N,N-diisopropyletylamin (4 ekv), og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer, og ble så konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble konsentrert, og preparativ kromatografi ga [4-(2-{[4-klorfenyl]amino-6-metoksy-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})(2-pyridyl)]-N-(2-pyrrolidinyletyl)karboksamid. MS: $MH^+ = 522$.

10

Eksempel 700

Trinn 1. Syntese av 4-{2-[(4-brom-3-metylfenyl)amino]-6-metoksy-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}pyridin-2-karboksytsyre

- Til tert-butyl 4-[3-amino-6-metoksy-4-(metylamino)fenoksy]pyridin-2-
15 karboksylat (1 ekv) i metanol, ble det tilsatt 4-brom-3-metylbenzenisotiocyanat (1 ekv), og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Dannelse av den korresponderende tioureaforbindelsen ble fulgt med LC/MS. Til blandingen ble deretter tilsatt jodmetan (1 ekv) og blandingen ble varmet til 60 °C i 2 timer. Dannelse av tert-butyl 4-(2-{[4-brom-3-metylfenyl]amino}-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)pyridin-2-
20 karboksylat ble fulgt med LC/MC. Til dette i metylenklorid ble det tilsatt trifluoreddiksyre, og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur over natten. Den resulterende 4-(2-{[4-brom-3-metylfenylamino]-6-metoksy-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})pyridin-2-karboksytsyren ble renset ved preparativ kromatografi.
MS: $MH^+ = 482$.

- 25 Trinn 2. Syntese av [4-(2-{[4-brom-3-metylfenyl]amino-6-metoksy-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})(2-pyridyl)]-N-(2-pyrrolidinyletyl)karboksamid

- Til 4-(2-{[4-brom-3-metylfenylamino]-6-metoksy-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})pyridin-2-karboksytsyre (1 ekv) i tetrahydrofuran, ble det tilsatt 2-pyrrolidinyletylamin (2 ekv), HBTU (2 ekv) og N,N-diisopropyletylamin (4 ekv), og
30 blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer, og ble så konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble konsentrert, og preparativ kromatografi ga [4-(2-{[4-brom-3-metylfenyl]amino-6-metoksy-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})(2-pyridyl)]-N-(2-pyrrolidinyletyl)karboksamid. MS: $MH^+ = 579$.

35

Eksempel 701

Trinn 1. Syntese av 4-{3-[3-(3-isopropylfenyl)tioureaido]-4-metylaminofenoksy}-pyridin-2-karboksylsyre

Til tert-butyl 4-[3-amino-4-(metylaminofenoksy)]pyridin-2-karboksylat (1 ekv) i metanol, ble det tilsatt 3-isopropylbenzenisotiocyanat (1 ekv), og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Dannelse av den korresponderende tioureaforbindelsen ble fulgt av LC/MS. Til dette ble det tilsatt jodmetan (1 ekv) og oppvarmet til 60 °C i 2 timer. Dannelse av 4-{3-[3-(3-isopropylfenyl)tioureaido]-4-metylaminofenoksy}-pyridin-2-karboksylat ble fulgt med LC/MS. Til dette i metylenklorid ble det tilsatt trifluoreddiksyre, og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur over natten. Den resulterende 4-(2-{[4-brom-3-metylfenylamino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy})-pyridin-2-karboksylsyren ble renset ved preparativ kromatografi. MS: $MH^+ = 437$.

Trinn 2. Syntese av 4-[2-(3-isopropylfenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]-pyridin-2-karboksylsyre-2-pyrrolidin-1-yletyl)amid

Til 4-{3-[3-(3-isopropylfenyl)tioureaido]-4-metylaminofenoksy}-pyridin-2-karboksylsyre (1 ekv) i tetrahydrofuran ble det tilsatt 2-pyrrolidinyletylamin (2 ekv), EDCI (2 ekv), HOAT (1,2 ekv) og N,N-diisopropyletylamin (4 ekv), og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer, og deretter konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble konsentrert, og preparativ kromatografi ga 4-[2-(3-isopropylfenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]-pyridin-2-karboksylsyre-2-pyrrolidin-1-yletyl)amid. MS: $MH^+ = 499$.

Eksempel 702

Trinn 1. Syntese av 3-kloro-4-(2-metyl-5-nitrofenyl)pyridin

Nitrogen ble boblet gjennom en løsning av 2-brom-1-metyl-4-nitrobenzen (1 ekv) i dimetoksyetan og vann (3:1) i 0,5 timer. Bis(difenylfosfin)ferrocen palladium(II)klorid (0,05 ekv), ble fulgt av 3-kloro-4-pyridinborsyrehydrat (1 ekv) og natriumkarbonat (3 ekv) ble tilsatt, og blandingen ble varmet til 90 °C i 16 timer under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat og konsentrert. Rensing på silikagél ga 3-kloro-4-(2-metyl-5-nitrofenyl)pyridin. MS: $MH^+ = 248$.

Bemerk: Samme fremgangsmåte ble anvendt for Suzuki-reaksjon mellom halopyridinene og nitrofenylborsyrene.

Borsyrene ble syntetiserte ved anvendelse av den følgende fremgangsmåte dersom kommersielt fremgangsmåte ikke er tilgjengelig.

Trinn 1a. Syntese av 2-fluoropyridinborsyre

En flammetørket kolbe ble tilsatt toluen og tetrahydrofuran (4:1), og 4-brom-2-fluoropyridin (1 ekv) og triisopropylborat (1,2 ekv), og kolben ble nedkjølt til -70 °C. Så ble n-butyllitium (1,2 ekv) dråpevis tilsatt i løpet av 0,5 time, og blandingen ble rørt i 0,5 time ved -70 °C, og så brakt til -20 °C og 2N saltsyre ble tilsatt. Dannelse av 2-fluoropyridinborsyre ble observert ved LC/MS da blandingen ble varmet til omgivelsestemperatur. Blandingene ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble tørket med natriumsulfat og konsentrert, som ga 2-fluoropyridinborsyre. MS: $MH^+ = 141$.

10 Trinn 2. Syntese av 3-(3-kloro(4-pyridyl))-4-metylfenylamin

Til blandingen inneholdende 3-kloro-4-(2-metyl-5-nitrofenyl)pyridin i eddiksyre ble det tilsatt jernstøv (5 ekv), og den resulterende blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 6 timer. Til dette ble det tilsatt mettet natriumkarbonat for å nøytralisere pH, og så ble blandingen ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med saltvann og tørket med natriumsulfat, konsentrert og så passert gjennom en silikaplugg, og dette ga 3-(3-kloro(4-pyridyl))-4-metylfenylamin. MS: $MH^+ = 218$.

Trinn 3. Syntese av 3-(3-kloro(4-pyridyl))-4-metylbenzenisotiocyanat

Til 3-(3-kloro(4-pyridyl))-4-metylfenylamin i aceton ved 0 °C ble det tilsatt natriumkarbonat (2 ekv) og tiofosgen (2 ekv). Blandingene ble brakt til omgivelsestemperatur, konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble tørket med natriumbikarbonat og natriumsulfat og konsentrert, og dette ga 3-(3-kloro(4-pyridyl))-4-metylbenzenisotiocyanat. MS: $MH^+ = 260$.

Trinn 4. Syntese av {4-(2-[[3-(3-kloro(4-pyridyl))-4-metylfenyl]amino]-1-metylbenzimidazol-5-ylloxy)(2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid

Til 3-(3-kloro(4-pyridyl))-4-metylbenzenisotiocyanat (1 ekv) i metanol ble det tilsatt {4-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy](2-pyridyl)}-N-metylkarboksamid (1 ekv), og den resulterende blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. LC/MS viste dannelse av den korresponderende tioureaforbindelsen. Til dette i metanol ble det tilsatt vannfritt jernklorid (1,5 ekv) og dette ble rørt i 3 timer. Reaksjonsblandingene ble så konsentrert til halve volumet, og brakt til nøytral pH med 1 N natriumhydroksid. Blandingene ble deretter ekstrahert med etylacetat, og det organiske sjiktet ble vasket med saltvann og tørket med natriumsulfat. Råmaterialet ble så triturerert med varm metanol, som ga {4-(2-[[3-(3-kloro(4-pyridyl))-4-metylfenyl]amino]-1-metylbenzimidazol-5-ylloxy)(2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid. MS: $MH^+ = 498$.

Eksempel 703

Trinn 1. Syntese av {4-[2-metoksy-4-(metylamino)-5-nitrofenoksy](2-pyridyl))-N-metylkarboksamid

Til en rørt løsning av konsentrert salpetersyre (22 ekv) ble det tilsatt
 5 2 h-benzo[d]1,3-dioxolan (1 ekv) ved 0-10 °C i 0,5 timer, og blandingen ble rørt i 0,5 timer. Til denne reaksjonsblandingen ble det så dråpevis tilsatt konsentrert svovelsyre (0,06 ekv) ved 0-10 °C i 0,5 time, og blandingen ble rørt ved 20 °C i 0,5 timer, og så helt over i knust is, og det separerte, faste stoffet ble filtrert, vasket med vann og tørket, og dette ga 5,6-dinitro-2 h-benzol[d]1,3-dioksalan. MS: $MH^+ = 212$.

10 Trinn 2. Syntese av metyl (6-nitro(2 h-benzo[3,4-d]1,3-dioksalan-5-yl)amin

Til en rørt løsning av metylamin i eter og etanol (1,5:1) ble det tilsatt 5,6-dinitro-2 h-benzol[d]1,3-dioksalan og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 24 timer. Løsemiddelet ble fordampet under vakuum, og det faste stoffet ble vasket med vann og tørket, og dette ga metyl(6-nitro(2 h-benzo[3,4-d]1,3-dioksalan-5-yl))amin. MS: $MH^+ = 196$.

Trinn 3. Syntese av 2-metoksy-4-(metylamino)-5-nitrofenol

Til en rørt løsning av metanol ble det sakte tilsatt natriummetall (4,8 ekv) ved omgivelsestemperatur fulgt av metyl(6-nitro(2 h-benzo[3,4-d]1,3-dioxalan-5-yl))amin (1 ekv), og blandingen ble rørt i 2 timer, og deretter refluxert i 0,5 time og så fortynnet
 20 med vann. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble det separerte, faste stoffet filtrert og tørket, som ga 2-metoksy-4-(metylamino)-5-nitrofenol som et rødt, fast stoff. MS: $MH^+ = 198$.

Trinn 4. Syntese av {4-[2-metoksy-4-(metylamino)-5-nitrofenoksy](2-pyridyl))-N-metylkarboksamid

25 Til en rørt løsning av 2-metoksy-4-(metylamino)-5-nitrofenol (1 ekv) i N,N-dimetylacetamid ble det tilsatt kalium-t-butoksid (1,2 ekv) og røring fortsatte ved omgivelsestemperatur til størkning. Til dette ble det så tilsatt (3-klorofenyl)-N-metylkarboksamid (1 ekv) og vannfritt kaliumkarbonat (1 ekv), og den resulterende blandingen ble varmet til 50 °C, hvorved det faste stoffet ble flytende. Blanding ble så
 30 oppvarmet til 110 °C i 12 timer. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble løsemiddelet fradestillert og det resulterende faste stoffet ble ekstrahert ved anvendelse av etylacetat i en soxhlet-apparatur i 48 timer. Det organiske sjiktet ble avkjølt til 0 °C, og deretter krystalliserte produktet fra etylacetat, og ga {4-[2-metoksy-4-(metylamino)-5-nitrofenoksy](2-pyridyl))-N-metylkarboksamid. MS: $MH^+ = 332$.

Trinn 5. Syntese av {4-[3-amino-6-metoksy-4-(metylamino)fenoksy](2-pyridyl)}-N-metylkarboksamid

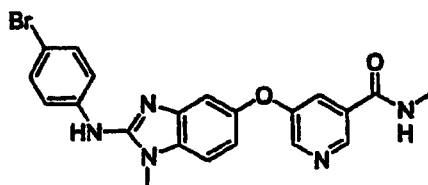
En løsning av {4-[2-metoksy-4-(metylamino)-5-nitrofenoksy](2-pyridyl)}-N-metylkarboksamid i metanol ble hydrogenert med 10 % Pd/C. Katalysatoren ble
5 frafiltrert og løsemiddelet ble konsentrert, som ga {4-[3-amino-6-metoksy-4-(metylamino)fenoksy](2-pyridyl)}-N-metylkarboksamid. MS: $MH^+ = 302$.

Trinn 6. Syntese av (4-{2-[(4-brom-3-metylphenyl)amino]}-6-metoksy-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)-(2-pyridyl))-N-metylkarboksamid

Til en løsning av {4-[3-amino-6-metoksy-4-(metylamino)fenoksy](2-pyridyl)}-
10 N-metylkarboksamid (1 ekv) i metanol ble det tilsatt 4-brom-3-metylbenzenisotiocyanat (1 ekv), og blandingen ble rørt ved 60 °C i 2 timer. Dannelse av tioureaforbindelse ble fulgt med LC/MC. Til dette ble det tilsatt jodmetan (1 ekv), og blandingen ble oppvarmet til 60 °C i 3 timer, så konsentrert og rensset på preparativ kromatografi, som
ga (4-{2-[(4-brom-3-metylphenyl)amino]}-6-metoksy-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)-
15 (2-pyridyl))-N-metylkarboksamid. MS: $MH^+ = 496$.

Eksempel 704

Syntese av (5-{2-[(4-bromfenyl)amino]}-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)-(3-pyridyl))-N-metylkarboksamid



20

Trinn 1. Syntese av metyl-5-(4-nitrofenoksy)pyridin-3-karboksylat

Blandingen inneholdende metyl-5-hydroksypyridin-3-karboksylat (1 ekv), kalium bis(trimetylsilyl)amid (1,2 ekv) ble rørt i N,N-dimetylformamid i 2 timer ved
romtemperatur. Til denne blanding ble det tilsatt 1-fluoro-4-nitrobenzen (1,1 ekv) og
25 kaliumkarbonat (1,2 ekv), og blandingen ble rørt ved 80 °C i 16 timer.

Reaksjonsblanding ble så konsentrert og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble separert og vasket med saltvann, tørket, filtrert og konsentrert, som ga et brunt fast stoff. Rensing på silikagél ga metyl-5-(4-nitrofenoksy)pyridin-3-karboksylat. MS: $MH^+ = 274$.

30

Trinn 2. Syntese av metyl-5-[4-aminofenoksy]pyridin-3-karboksylat

Blanding inneholdende metyl-5-(4-nitrofenoksy)pyridin-3-karboksylat i metanol med katalytisk mengde 10 % Pd/C, ble hydrogenert for å gi

methyl-5-[4-aminofenoksy]pyridin-3-karboksylat. MS: $MH^+ = 244$.

Trinn 3. Syntese av metyl-5-[4-(2,2,2-trifluoroacetamin)fenoksy]pyridin-3-karboksylat.

En løsning av metyl-5-[4-aminofenoksy]pyridin-3-karboksylat (1 ekv) i metylenklorid ble behandlet med trifluoreddiksyreanhydrid (1 ekv), og rørt i 10 minutter ved 0 °C. Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av mettet natriumbikarbonatløsning. Det organiske sjiktet ble separert og vasket med vann, saltvann, tørket og fordampet, som ga metyl-5-[4-(2,2,2-trifluoroacetamin)fenoksy]pyridin-3-karboksylat. MS: $MH^+ = 340$.

Trinn 4. Syntese av metyl-5-[3-nitro-4-(2,2,2-trifluoroacetylamino)fenoksy]pyridin-3-karboksylat

Til en løsning av metyl-5-[4-(2,2,2-trifluoroacetamino)fenoksy]pyridin-3-karboksylat i eddiksyre og eddiksyreanhydrid (1:1) ved 0 °C, ble det tilsatt salpetersyre, fulgt av svovelsyre. Reaksjonen ble fulgt med LC og idet den var fullstendig, ble blandingen fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat og konsentrert til å gi metyl-5-[3-nitro-4-(2,2,2-trifluoroacetylamino)fenoksy]pyridin-3-karboksylat. MS: $MH^+ = 385$.

Trinn 5. Syntese av metyl-4-[4-(metylamino)-3-nitrofenoksy]pyridin-3-karboksylat

Til løsningen av metyl-5-[3-nitro-4-(2,2,2-trifluoroacetylamino)fenoksy]pyridin-3-karboksylat (1 ekv) i en blanding av toluen, acetonitril og natriumhydroksidløsning (50 %), ble det tilsatt benzyltrimetylammoniumklorid (1 ekv) og dimetylsulfat (1,2 ekv). Tofaseblandingen ble rørt over natten ved romtemperatur og fordampet. Blandingen ble opptatt i etylacetat, vasket med vann, saltvann, tørket og fordampet. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi, som ga metyl-4-[4-(metylamino)-3-nitrofenoksy]pyridin-3-karboksylat. MS: $MH^+ = 303$.

Trinn 6. Syntese av metyl-5-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy]pyridin-3-karboksylat

Blandingen inneholdende metyl-4-[4-(metylamino)-3-nitrofenoksy]pyridin-3-karboksylat ble hydrogenert med 10 % Pd/C, som ga metyl-5-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy]pyridin-3-karboksylat. MS: $MH^+ = 273$.

Trinn 7. Syntese av metyl-5-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}pyridin-3-karboksylat

En løsning av metyl-5-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy]pyridin-3-karboksylat (1 ekv) i metanol (8 ml), ble behandlet med 4-bromfenylisotiocyanat (1 ekv) og rørt ved 60-65 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, og metyljodid

(1 ekv) ble tilsatt og rørt over natten ved 60 °C. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, fordampet og opptatt i etylacetat, vasket med vann og saltvann, tørket og fordampet under redusert trykk. Kolonnekromatografi ga metyl-5-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}pyridin-3-karboksylat.

5 MS: $MH^+ = 452$.

Trinn 8. Syntese av metyl-5-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}-(3-pyridyl)-N-metylkarboksamid

Til en løsning av metyl-5-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}pyridin-3-karboksylat i metanol, ble det tilsatt metylamin og den resulterende
10 blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Blandingen ble så konsentrert og renset ved preparativ kromatografi, som ga (5-{2-[(4-bromfenyl)amino]-1-metylbenzimidazol-5-yloksy}-(3-pyridyl))-N-metylkarboksamid. MS: $MH^+ = 452$.

Hver av forbindelsene 705 til 746 som er opplistet i tabell 8, ble syntetiserte som
15 angitt i høyre kolonne ved fremgangsmåten beskrevet i ett av eksemplene 699 eller 700.

Tabell 8

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
705		4-[[2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-[(1-etylpyrrolidin-2-yl)metyl]-pyridin-2-karboksamid	594,5	700
706		4-[[2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	596,5	700
707		4-[[2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-[3-(4-metyl piperazin-1-yl)-propyl]pyridin-2-karboksamid	623,6	700
708		4-[[2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-1,3-tiazol-2-ylpyridin-2-karboksamid	566,5	700

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
709		4-{{2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]-pyridin-2-karboksamid	594,5	700
710		4-{{2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	580,5	700
711		4-{{2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	591,5	700
712		4-{{2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-[2-(metyloksy)etyl]pyridin-2-karboksamid	541,4	700
713		4-{{2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-(2-hydroksyetyl)pyridin-2-karboksamid	527,4	700
714		4-{{2-[(4-brom-3-metylphenyl)-amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-(2-piperidin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	594,5	700

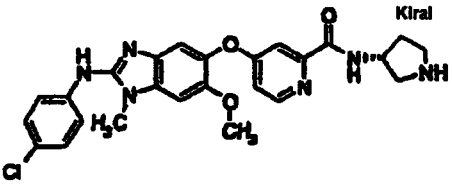
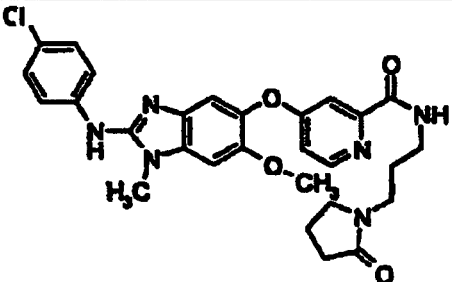
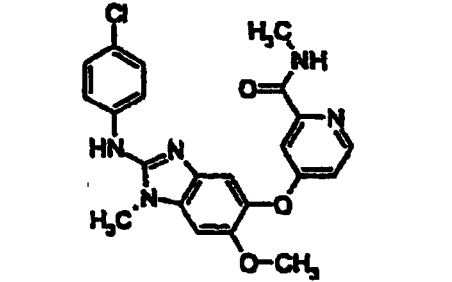
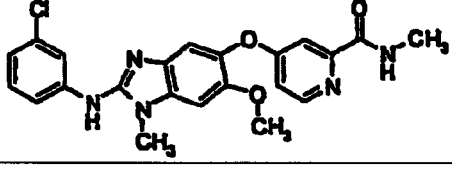
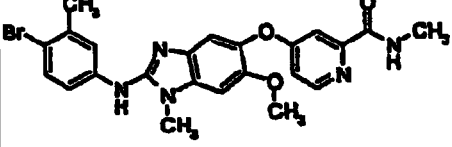
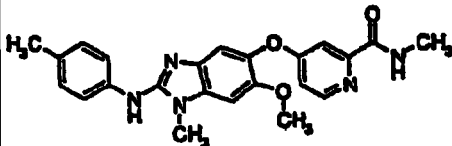
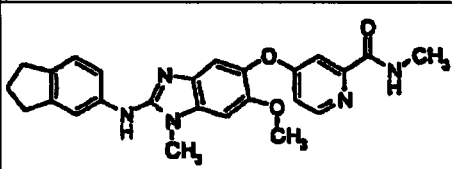
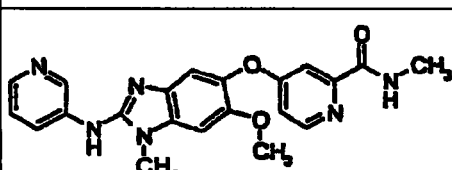
Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
715		4-{{2-[(4-brom-3-metylfenyl)-amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-N-(3-piperidin-1-ylpropyl)-pyridin-2-karboksamid	608,5	700
716		4-{{2-[(4-brom-3-metylfenyl)-amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-N-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)-propyl]pyridin-2-karboksamid	623,6	700
717		4-{{2-[(4-brom-3-metylfenyl)-amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-N-(2-pyridin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	588,5	700
718		4-{{2-[(4-brom-3-metylfenyl)-amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-N-(2-piperazin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	595,5	700
719		4-{{2-[(4-brom-3-metylfenyl)-amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-N-[3-(metyloksy)propyl]-pyridin-2-karboksamid	555,4	700
720		4-{{2-[(4-brom-3-metylfenyl)-amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-N-propylpyridin-2-karboksamid	525,4	700

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
721		4-{{2-[(4-brom-3-metylphenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-etylpyridin-2-karboksamid	511,4	700
722		N-[2-(acetylamino)etyl]-4-{{2-[(4-brom-3-metylphenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-pyridin-2-karboksamid	568,4	700
723		4-{{2-[(4-brom-3-metylphenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-[2-(2-oksoimidazolidin-1-yl)etyl]pyridin-2-karboksamid	595,5	700
724		4-{{2-[(4-brom-3-metylphenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-[3-(2-oksopyrrolidin-1-yl)propyl]pyridin-2-karboksamid	608,5	700
725		4-{{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-[(1-etylpyrrolidin-2-yl)metyl]pyridin-2-karboksamid	536,0	699
726		4-{{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	538,0	699

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
727		4-{{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)-propyl]-pyridin-2-karboksamid	565,1	699
728		4-{{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-1,3-tiazol-2-ylpyridin-2-karboksamid	508,0	699
729		4-{{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)-etyl]pyridin-2-karboksamid	536,0	699
730		4-{{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	522,0	699
731		4-{{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-[2-(dimetylamino)etyl]pyridin-2-karboksamid	496,0	699
732		4-{{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	533,0	699

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
733		4-{{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-[2-(metyloksy)etyl]pyridin-2-karboksamid	482,9	699
734		4-{{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-(2-hydroksyetyl)pyridin-2-karboksamid	468,9	699
735		4-{{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-(2-piperidin-1-yetyl)pyridin-2-karboksamid	536,0	699
736		4-{{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-(3-piperidin-1-ylpropyl)pyridin-2-karboksamid	550,1	699
737		4-{{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)-pyridin-2-karboksamid	536,0	699
738		4-{{2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-(2-pyridin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	530,0	699

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
739		4-[[2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-(2-piperazin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	537,0	699
740		4-[[2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-[3-(metyloksy)propyl]pyridin-2-karboksamid	497,0	699
741		4-[[2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-propylpyridin-2-karboksamid	466,9	699
742		4-[[2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-etylpyridin-2-karboksamid	452,9	699
743		N-[2-(acetilamino)etyl]-4-[[2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}pyridin-2-karboksamid	510,0	699
744		4-[[2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-[2-(2-oksoimidazolidin-1-yl)-etyl]pyridin-2-karboksamid	537,0	699

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
745		4-[[2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]pyridin-2-karboksamid	494,0	699
746		4-[[2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-[3-(2-okso-1-pyrrolidin-1-yl)-propyl]pyridin-2-karboksamid	550,0	699
747		4-[[2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	438,9	703
748		4-[[2-[(3-klorfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	438,9	703
749		4-[[2-[(4-brom-3-metylfenyl)amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	497,4	703
750		N-metyl-4-({1-metyl-6-(metyloksy)-2-[(4-metylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)pyridin-2-karboksamid	418,5	703
751		4-[[2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	444,5	703
752		N-metyl-4-({1-metyl-6-(metyloksy)-2-(pyridin-3-ylamino)-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)pyridin-2-karboksamid	405,4	703

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
753		4-{{2-{{4-(1,1-dimetyletyl)-fenyl}amino}-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	460,5	703
754		4-{{2-{{(2,5-diklorfenyl)amino}-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	473,3	703
755		4-{{2-{{(1,3-benzodioksol-5-yl)amino}-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	448,4	703
756		4-{{2-{{(3-klor-2-metylfenyl)amino}-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	452,9	703
757		4-{{2-{{(4-etylfenyl)amino}-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	432,5	703
758		4-{{2-{{(4-bromfenyl)amino}-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	483,3	703
759		N-metyl-4-{{1-metyl-6-(metyloksy)-2-((4-((trifluorometyl)-oksy)fenyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-pyridin-2-karboksamid	488,4	703
760		4-{{2-{{(2,4-dimetylfenyl)amino}-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	432,5	703
761		N-metyl-4-(3-{{1-metyl-5-((2-((metylamo)karbonyl)pyridin-4-yl)oksy)-1H-benzimidazol-2-yl}amino)-fenyl)pyridin-2-karboksamid	508,6	703

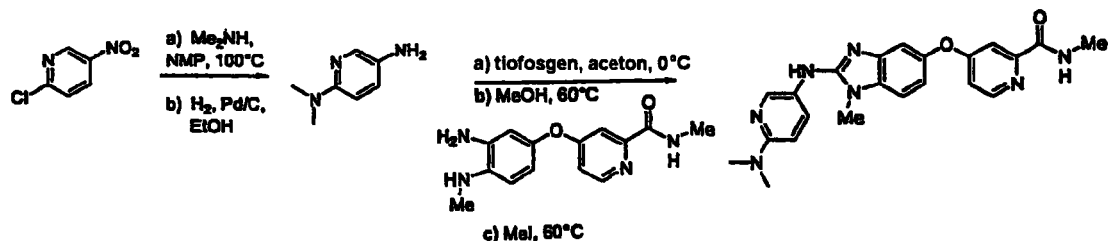
Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
762		4-[(2-{{3-(3-klorpyridin-4-yl)-4-metylphenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	500,0	702
763		4-[(2-{{3-(2-fluoropyridin-4-yl)fenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	469,5	702
764		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{3-(1-metyl-4-piperidin-4-yl)fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	471,6	702
765		4-[(2-{{3-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-metylphenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	483,5	702
766		N-metyl-4-[[1-metyl-2-({3-{{3-(trifluorometyl)pyridin-4-yl}fenyl}amino)-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	519,5	702
767		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{3-(2-metylpyridin-4-yl)fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	465,5	702
768		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{3-(4-metyl-1-piperazin-1-yl)fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	472,6	702

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
769		4-[(2-{{[4-klor-3-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl]amino}}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	507,0	702
770		4-[(2-{{[3-(3-klorpyridin-4-yl)-fenyl]amino}}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	485,9	702
771		4-[(2-{{[3-(dimetyl-amino)-fenyl]amino}}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	417,5	702
772		4-{{[2-{{[3-(3-klorpyridin-4-yl)-4-{{(trifluormetyl)oksy}fenyl}-amino}}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}}-N-metylpyridin-2-karboksamid	569,9	702
773		N-metyl-4-{{[1-metyl-6-(metyloksey)-2-{{[3-(2-metylpyridin-4-yl)fenyl]-amino}}-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}}pyridin-2-karboksamid	495,6	702
774		N-metyl-4-{{[1-metyl-6-(metyl-oksey)-2-{{[3-{{[3-(trifluorometyl)-pyridin-4-yl]fenyl}amino}}-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}}-pyridin-2-karboksamid	549,5	702
775		4-{{[2-{{[3-(3-klorpyridin-4-yl)-4-metylfenyl]amino}}-1-metyl-6-(metyloksey)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}}-N-metylpyridin-2-karboksamid	530,0	702
776		4-{{[2-{{[3-(2-fluorpyridin-4-yl)-fenyl]amino}}-1-metyl-6-(metyloksey)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}}-N-metylpyridin-2-karboksamid	499,5	702

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
777		4-[(2-[[3-(dimethylamino)-4-metylphenyl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	431,5	1
778		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(3-pyrimidin-5-ylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	452,5	702
779		4-{{2-[(3-(2-fluorpyridin-4-yl)-4-[(trifluorometyl)oksy]fenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	553,5	702
780		4-{{2-[(3-(3-fluorpyridin-4-yl)-4-[(trifluorometyl)oksy]fenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	553,5	702
781		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(3-tien-2-ylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	456,5	702
782		N-metyl-4-({1-metyl-2-[(3-kinolin-3-ylfenyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	501,6	702

Eksempel 783

Syntese av [4-(2-{{6-(dimetylamino)(3-pyridyl)}amino}-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid



Trinn 1. Syntese av 2-(dimetylamino)-5-nitropyridin

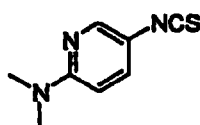
2-klor-5-nitropyridin (1,0 ekv) og dimetylamin (2M i EtOH, 4,6 ekv) i NMP ble varmet i 2 timer ved 100 °C. Løsningen ble så sakte helt over i H₂O. Filtratet som ble dannet ble filtrert og tørket, og ga 2-(dimetylamino)-5-nitropyridin.

Trinn 2. Syntese av 2-(dimetylamino)-5-aminopyridin

En blanding av 2-(dimetylamino)-5-nitropyridin (1 ekv) og 5 % palladium på karbon (0,3 ekv) i etanol, ble rørt ved romtemperatur og skylt med nitrogen.

Reaksjonskolben ble evakuert og overstrømmet med hydrogen 3 ganger.

Reaksjonsblandingen ble plassert i hydrogenatmosfære over natten. Nitrogen ble skylt gjennom reaksjonsblandingen, og reaksjonsblandingen ble så filtrert gjennom en celitepute. Celiteputen ble vasket med overskudd av etanol for løsemiddelet ble fjernet ved fordamping under redusert trykk, og dette ga 2-(dimetylamino)-5-aminopyridin.



Trinn 3. Syntese av 2-(dimetylamino)-5-isotiocyanatpyridin

2-(dimetylamino)-5-aminopyridin (1,0 ekv) ble opptatt i aceton og avkjølt til 0 °C. Tiofosgen (1,6 ekv) ble dråpevis tilsatt, og reaksjonsblandingen ble rørt i 30 minutter ved 0 °C før overskudd av tiofosgen og aceton ble fjernet ved fordamping under redusert trykk.

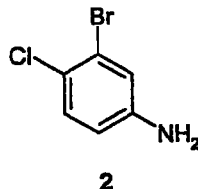
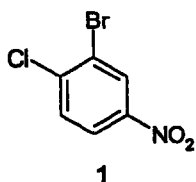
Trinn 4. Syntese av [4-(2-{{6-dimetylamino)(3-pyridyl)}amino}-1-metylbenzimidazol-5-yloksy)(2-pyridyl)]-N-metylkarboksamid

En løsning av {4-[3-amino-4-(metylamino)fenoksy](2-pyridyl)}-N-metylkarboksamid (1,1 ekv) i metanol ble behandlet med 2-(dimetylamino)-5-isotiocyanatpyridin (1,0 ekv) og rørt ved 60 °C i 2 timer. Metyljodid (1 ekv) ble tilsatt og blandingen ble rørt over natten ved 60 °C. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, fordampet og rensert med revers fase HPLC. MS: MH⁺ = 418,3.

Eksempel 784

Trinn 1.

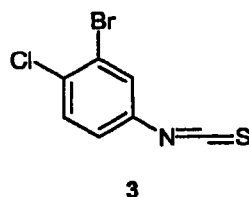
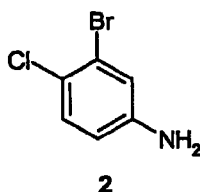
5



En løsning av 1 (1 ekv) og 10 % palladium på karbon (0,1 ekv) i etylacetat ble
 rørt ved romtemperatur og spylt med nitrogen. Hydrogen ble spylt gjennom
 10 reaksjonsblandingen i 2-3 timer eller inntil reaksjonen ble funnet å være fullstendig ved
 HPLC. Nitrogen ble spylt gjennom reaksjonsblandingen i 15 minutter før reaksjonen ble
 filtrert gjennom en celitepute. Celiteputen ble vasket med overskudd av etylacetat og
 metylenklorid før den kombinerte, organiske løsningen ble fjernet ved fordamping
 under redusert trykk, som ga produktet som et fast stoff.
 15 MS: $MH^+ = 207$.

Trinn 2.

20

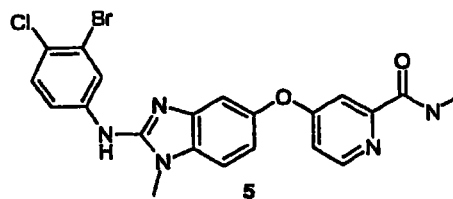
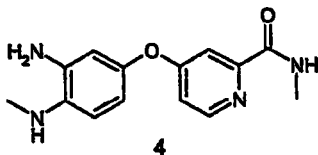
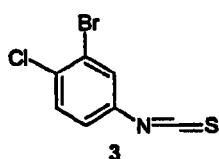


En løsning av 2 (1 ekv) og natriumkarbonat (1,5 ekv) i aceton ble rørt under
 nitrogen på isbad. Tiofosgen (1,5 ekv) ble tilsatt dråpevis i løpet av 30 minutter.
 25 Reaksjonsblandingen ble rørt i ytterligere 30 minutter på isbad før den ble fjernet og
 oppvarmet til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble rørt i romtemperatur i 1,5 timer
 før reaksjonsløsningen ble konsentrert under vakuum. Toluen ble tilsatt til råmaterialet
 og fjernet under vakuum for azeotropisk fjerning av tiofosgenrester, og dette ga produkt
 3. MS: $MH^+ = 249$.

30

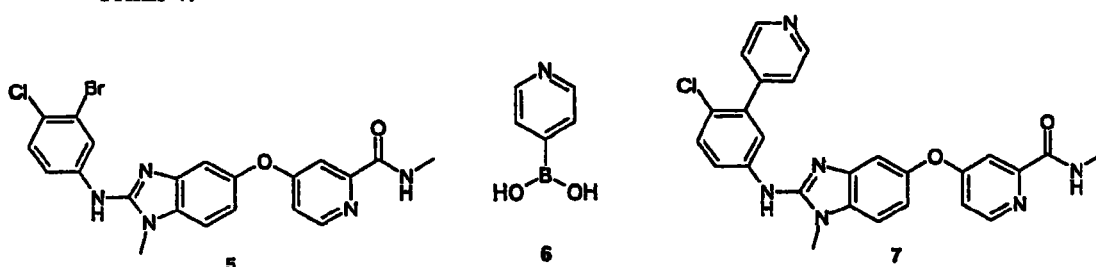
Trinn 3.

35



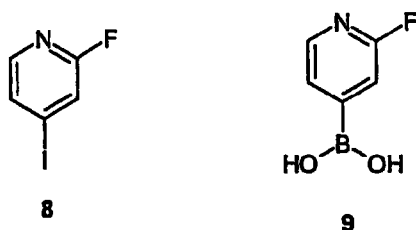
En løsning av 3 (1,0 ekv) og 4 (1,0 ekv) i MeOH ble rørt i romtemperatur over natten. Jernklorid (1,2 ekv) ble tilsatt, og den resulterende reaksjonsblandingen ble rørt over natten i romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble fordelt mellom EtOAc og vann og så filtrert. Sjøktene ble separert og den vandige fasen ble nøytralisert (pH 7) med mettet Na₂CO₃-løsning. Den resulterende vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert, som ga det ønskete produkt 5. MS: MH⁺ = 487.

Trinn 4.



En løsning av 5 (1 ekv), 6 (1 ekv) og natriumkarbonat (1,2 ekv) i DME/H₂O (3:1), ble avgasset ved å boble argon gjennom løsningen i 10 minutter. Pd(II)(dppf)Cl₂·MeCl₂ (0,1 ekv), ble tilsatt til reaksjonsløsningen, og reaksjonsblandingen ble forseglet. Reaksjonsblandingen ble varmet til 100 °C over natten. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, og etylacetat og vann ble tilsatt. Det organiske sjiktet ble separert fra det vandige sjiktet, og det vandige sjiktet ble vasket en gang til med etylacetat. De organiske sjiktene ble kombinert, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert under vakuum, som ga det ønskete produkt 7. MS: MH⁺ = 469.

Trinn 5.



Reaksjonskolben ble flammertørket og avkjølt under nitrogen. En løsning av 8 (1,0 ekv) i THF ble tilsatt reaksjonskolben, fulgt av triisopropylborat (1,2 ekv). Reaksjonsløsningen ble plassert på et tørris/aceton-bad og rørt ved ca. -72 °C. N-butyllitium (1,5 ekv, 2,5 M løsning i heksan) ble dråpevis tilsatt over 40 minutter. Reaksjonsløsningen ble rørt i ytterligere 30 minutter på tørris/aceton-badet. Reaksjonsløsningen ble så overført til et mettet NaCl/tørrisbad og rørt ved ca. -25 °C i

20 minutter før 2N HCl (2,0 ekv) ble tilsatt. Reaksjonsløsningen ble så fjernet fra badet og rørt og varmet til romtemperatur. De organiske og vandige sjiktene ble separert. Det vandige sjiktet ble vasket 1 gang med etylacetat. De organiske sjiktene ble kombinert, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert under vakuum, som ga det ønskete produkt 9.

5 MS: MH⁺ = 141.

Hver av forbindelsene 785 til 802, opplistet i tabell 10 nedenfor, ble syntetisert som angitt i høyre kolonne ved fremgangsmåten beskrevet i ett av eksemplene 783 eller 784.

10

Tabell 10

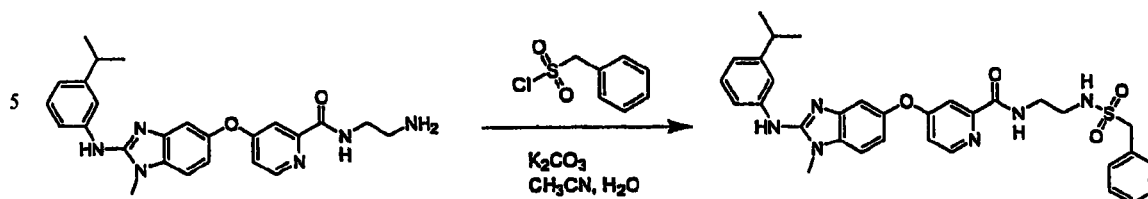
Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
785		4-{{2-[(4-fluor-3-pyridin-3-yl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	469,5	784
786		4-{{2-[(4-fluor-3-pyridin-4-yl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	469,5	784
787		4-({2-[(4-klor-3-pyridin-4-yl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	485,9	784
788		4-[(2-({[4-klor-3-(2-fluoropyridin-4-yl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	503,9	784

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
789		4-((2-[(4-klor-3-pyridin-2-yl)fenyl]-amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	485,9	784
790		4-((2-[(4-klor-3-pyridin-3-yl)fenyl]-amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	485,9	784
791		4-[(2-([4-klor-3-(3-fluoropyridin-4-yl)fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	503,9	784
792		4-[(2-([4-klor-3-(6-fluoropyridin-3-yl)fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	503,9	784
793		4-[(2-([4-klor-3-(6-metyloksy)pyridin-3-yl]fenyl)amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	516	784

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
794		4-[(2-{{[3-(6-fluoropyridin-3-yl)5-(trifluorometyl)fenyl]-amino}}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	537,5	784
795		4-[(2-{{[3-(3-fluoropyridin-4-yl)-5-(trifluorometyl)fenyl]amino}}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	537,5	784
796		4-[(2-{{[3-(2-fluoropyridin-4-yl)-5-(trifluorometyl)fenyl]-amino}}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	537,5	784
797		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{[3-[6-(metyloksy)pyridin-3-yl]-5-(trifluorometyl)fenyl]amino}}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	549,5	784
798		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{[3-pyridin-2-yl-5-(trifluorometyl)fenyl]amino}}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	519,5	784
799		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{{[3-pyridin-3-yl-5-(trifluorometyl)fenyl]amino}}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	519,5	784

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
800		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{[3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	519,5	784
801		4-[(2-{[6-(dimetylamino)-pyridin-3-yl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	418,5	783
802		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[(6-pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy)pyridin-2-karboksamid	444,5	783

Eksempel 803



Trinn 1. 4[2-(3-isopropylfenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]-
pyridin-2-karboksylsyre (2-fenylmetansulfonylaminoetyl)amid

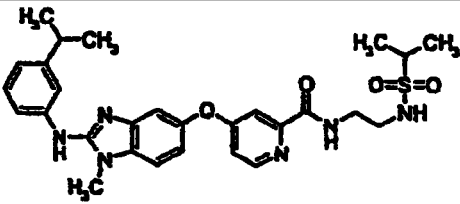
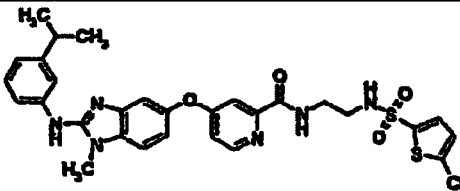
Til en blanding inneholdende 4[2-(3-isopropylfenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]-pyridin-2-karboksylsyre (2-aminoetyl)amid (1 ekv) (fremstilt ved anvendelse av tidligere beskrevet eksempel 3), og K_2CO_3 (5 ekv), (0,2 M i en 5:1 blanding av acetonitril og vann) ble det tilsatt α -toluensulfonylchlorid (1 ekv) via
sprøyte. Den resulterende heterogene blandingen ble rørt 1 time i romtemperatur, og ble deretter fortynnet med vann og ekstrahert med diklormetan. De organiske fraksjonene ble vasket med vann og mettet natriumkloridløsning, tørket med natriumsulfat og konsentrert i vakuum til en viskøs olje. Rensing med kromatografi ga 4[2-(3-isopropylfenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksylsyre (2-fenylmetansulfonylaminoetyl)amid. MS: $MH^+ = 599$.

20

Forbindelsene vist i tabell 11 nedenfor ved eksemplene 804 til 812, ble fremstilt ved å følge fremgangsmåten beskrevet for eksempel 803.

Tabell 11

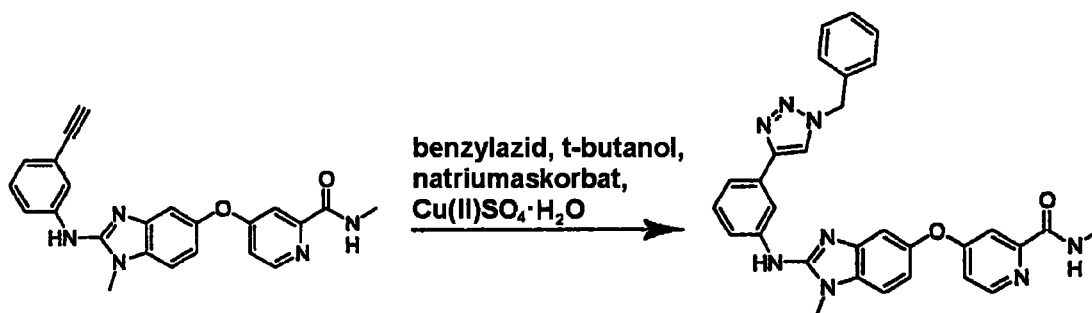
Eks.	Struktur	Navn	MH+
804		4-[(1-metyl-2-{{3-(1-metyletyl)-fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-{2-[(metylsulfonyl)-amino]etyl}pyridin-2-karboksamid	523,6
805		4-[(1-metyl-2-{{3-(1-metyletyl)-fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-{{(fenylmetyl)-sulfonyl}amino}etyl)pyridin-2-karboksamid	599,7
806		4-[(1-metyl-2-{{3-(1-metyletyl)-fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-{{(trifluorometyl)-sulfonyl}amino}etyl)pyridin-2-karboksamid	577,6
807		4-[(1-metyl-2-{{3-(1-metyletyl)-fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-{2-[(fenylsulfonyl)-amino]etyl}pyridin-2-karboksamid	585,7
808		4-[(1-metyl-2-{{3-(1-metyletyl)-fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-{2-[(propylsulfonyl)-amino]etyl}pyridin-2-karboksamid	551,7
809		4-[(1-metyl-2-{{3-(1-metyletyl)-fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-{{(4-metylfenyl)-sulfonyl}amino}etyl)pyridin-2-karboksamid	599,7
810		4-[(1-metyl-2-{{3-(1-metyletyl)-fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-{2-[(tien-2-yl-sulfonyl)amino]etyl}pyridin-2-karboksamid	591,7

Eks.	Struktur	Navn	MH ⁺
811		N-(2-([(1-metyletyl)sulfonyl]amino)etyl)-4-[(1-metyl-2-{[3-(1-metyletyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	551,7
812		N-(2-([(5-klorotien-2-yl)-sulfonyl]amino)etyl)-4-[(1-metyl-2-{[3-(1-metyletyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	626,2

Eksempel 813

5

10



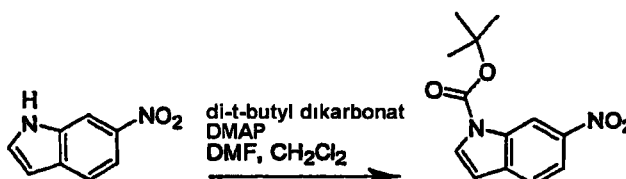
Trinn 1. 4-{2-(3-(1-benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)fenylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksylsyre metylamid

Til en blanding av 4-[2-(3-etylfenylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksylsyre metylamid (1 ekv) (fremstilt ved tidligere beskrevet eksempel 2), og benzylazid (1 ekv) i t-butanol (0,1 M), ble det tilsatt natriumaskorbat (0,05 ekv) og kobber(II)sulfatpentahydrat (0,01 ekv). Den resulterende blandingen ble rørt i 1 time ved romtemperatur, og ble så fortynnet med vann og det faste stoffet ble samlet via sugfiltrering. MS: MH⁺ = 531.

20

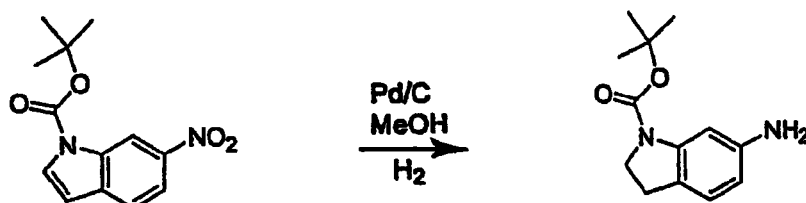
Eksempel 814

25



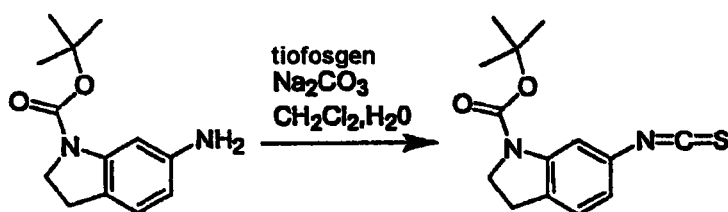
Trinn 1. Syntese av nitroindol-1-karboksylysyre t-butylester

Til en rørt løsning av 6-nitroindol (1 ekv) i diklormetan (0,3 M) og DMF (3,1 M), ble det tilsatt di-t-butyldikarbonat (2 ekv) fulgt ved tilsetning av 4-(dimetylamino)pyridin (1 ekv). Den resulterende løsning ble rørt over natten i romtemperatur. Diklormetanet ble så fjernet på en rotovapor og den gjenværende løsningen ble fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. De organiske fraksjonene ble vasket med 10 % sitronsyreløsning, mettet natriumkloridløsning og mettet natriumbikarbonatløsning, og tørket med natriumsulfat. Etylacetat ble deretter fjernet i vakuum. Etyleter ble så tilsatt og et brunt, fast stoff ble oppsamlet ved sugfiltrering som ga 6-nitroindol-1-karboksylysyre t-butylester. MS: $MH^+ = 263$.



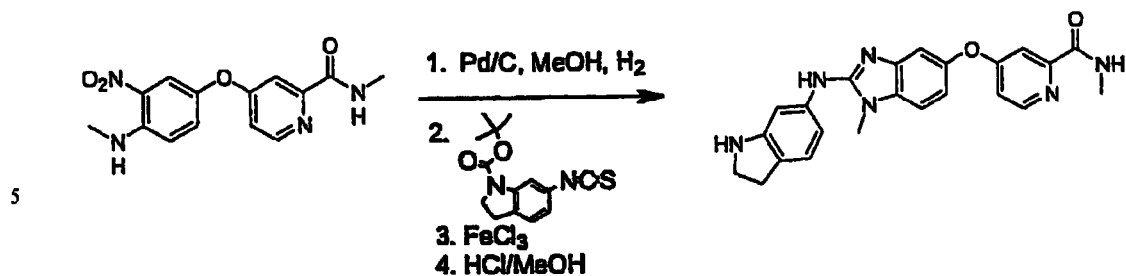
Trinn 2. Syntese av 6-amino-2,3-dihydroindol-1-karboksylysyre t-butylester

6-nitroindol-1-karboksylysyre t-butylester (1 ekv) ble løst i metanol (0,1 M), og til denne løsningen ble det tilsatt palladium på karbon (0,1 ekv) i metanol under nitrogen. En hydrogenatmosfære ble så innsatt, og den resulterende blandingen ble rørt i 3 timer i romtemperatur. Reaksjonsblanding ble deretter filtrert gjennom celite og løsemiddelet ble fjernet i vakuum, og dette ga 6-amino-2,3-dihydroindol-1-karboksylysyre t-butylester som et hvitt, fast stoff. MS: $MH^+ = 235$.



Trinn 3. Syntese av 6-isotiocyant-2,3-dihydroindol-1-karboksylysyre t-butylester

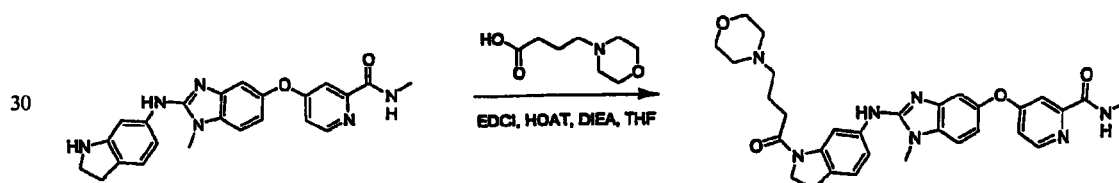
Tiofosgen (1,1 ekv) ble tilsatt en rørt suspensjon av 6-amino-2,3-dihydroindol-1-karboksylysyre t-butylester (1 ekv), natriumkarbonat (10 ekv) og diklormetan:vann 3:1 (vol/vol) ved 0 °C. Den resulterende blandingen ble rørt i 2 timer ved 0 °C, og ble så fortynnet med vann, og de organiske fraksjoner separert og vasket med vann, mettet natriumkloridløsning og tørket med natriumsulfat og løsemiddel ble fjernet i vakuum, som ga 6-isotiocyant-2,3-dihydroindol-1-karboksylysyre t-butylester som en oransje olje.



Trinn 4. Syntese av 4-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-1-metyl-1H-
10 benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksylsyre metylamid

Til en løsning av 4-(4-metylamino-3-nitrofenoksy)pyridin-2-karboksylsyre metylamid (1 ekv) i metanol (0,1 M), ble det tilsatt palladium på karbon (0,1 ekv) under nitrogen. Atmosfæren ble skiftet til hydrogen (1 atm.), og den resulterende
suspensjonen ble rørt i 2 timer i romtemperatur. Blandingen ble filtrert gjennom celite
15 og tilsatt til 6-isotiocyanat-2,3-dihydroindol-1-karboksylsyre t-butylester (1 ekv). Den resulterende løsningen ble rørt over natten. Jern(III)klorid (2 ekv) i metanol ble tilsatt, og løsningen ble rørt i 3 timer ved
romtemperatur. Metanol ble så fjernet i vakuum, og den resulterende oljen ble fortynnet med vann og ekstrahert med diklormetan. Organiske fraksjoner ble vasket med mettet
20 natriumbikarbonatløsning, vann og mettet natriumkloridløsning, og tørket med natriumsulfat. Løsemiddel ble fjernet i vakuum. Toluen ble tilsatt til den resulterende
oljen, og ble så varmet til reflux, løsningen ble så avkjølt til romtemperatur, og et fast stoff ble oppsamlet etter 3 dager ved sugfiltrering, og dette ga 4-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksylsyre metylamid. MS: MH⁺ = 415.

Eksempel 815



Trinn 1. Syntese av 4-{1-metyl-2-[1-(4-morfolin-4-ylbutylryl)-2,3-dihydro-1H-
35 indol-6-ylamino]-1H-benzoimidazol-5-yloksy}pyridin-2-karboksylsyre metylamid

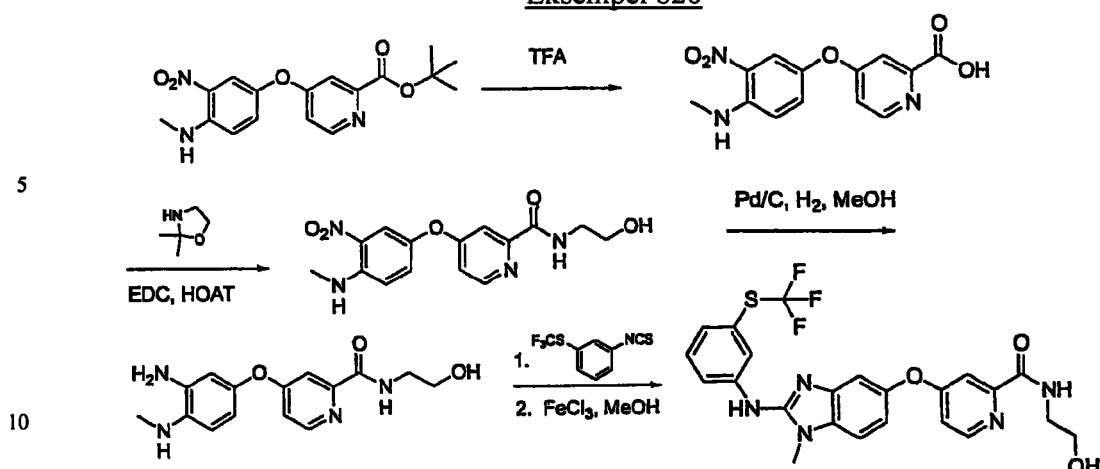
Til en blanding inneholdende 4-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksylysyre metylamid (1 ekv) (tidligere fremstilt ved anvendelse av eksempel 1), EDCI (2 ekv), HOAT (1,2 ekv), DIEA (4 ekv), ble det tilsatt THF. Blandingen ble rørt over natten i romtemperatur under nitrogen, og ble så fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Organiske fraksjoner ble vasket med vann, og så med mettet natriumkloridløsning og tørket med natriumsulfat, filtrert, og løsemiddelet ble fjernet i vakuum. Rensing med kromatografi ga 4-{1-metyl-2-[1-(4-morfolin-4-ylbutylryl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino]-1H-benzimidazol-5-yloksy}pyridin-2-karboksylysyre metylamid. MS: $MH^+ = 570$.

Forbindelsene angitt i tabell 12 nedenfor ved eksemplene 816 til 819, ble fremstilt ved å følge fremgangsmåten beskrevet for eksempel 815.

Tabell 12

Eks.	Struktur	Navn	MH+
816		4-{[2-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	415,5
817		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[[1-(3-pyridin-4-ylpropanoyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]amino]-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-pyridin-2-karboksamid	548,6
818		4-{[2-(1-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propanoyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	537,6
819		N-metyl-4-[(1-metyl-2-[[1-(4-morfolin-4-ylbutanoyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]amino]-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-pyridin-2-karboksamid	570,7

Eksempel 820



Trinn 1. Syntese av 4-(4-metylamino-3-nitrofenoksy)pyridin-2-karboksylysyre

En rørt løsning av 4-(4-metylamino-3-nitrofenoksy)pyridin-2-karboksylysyre tert-butylester i trifluoreddiksyre ble behandlet med to dråper vann ved romtemperatur i 3-4 timer, eller da reaksjonen ble funnet å være fullstendig med HPLC.

Reaksjonsblandingen ble fordampet under redusert trykk, som ga produktet som en rød-oransje olje. Tilsetning av etyleter, lydbehandling og filtrering ga produktet som et lyst rosa, fast stoff. LCMS m/z 290,1 (MH⁺), tR = 1,71 min.

Trinn 2. Syntese av 4-(4-metylamino-3-nitrofenoksy)pyridin-2-karboksylysyre (2-hydroksyetyl)amid

Til en suspensjon av 4-(4-metylamino-3-nitrofenoksy)pyridin-2-karboksylysyren (1 ekv) i tørr THF, ble det tilsatt EDC-HCl (1,2 ekv), HOAT (1,2 ekv) og diisopropyletylamin (3 ekv). Suspensjonen ble rørt i 10 minutter, hvorefter 2,2-dimetyloksazolidin (1,1 ekv) ble tilsatt, og løsningen ble rørt over natten. Blandingen ble så fortynnet med etylacetat og vasket med vann. Det vandige sjiktet ble vasket med etylacetat, de organiske sjiktene ble kombinert, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert. LCMS m/z 333,2 (MH⁺), tR = 2,1 min.

Trinn 3. 4-(3-metylamino-4-metylaminofenoksy)pyridin-2-karboksylysyre (2-hydroksyetyl)amid

En løsning av 4-(4-metylamino-3-nitrofenoksy)pyridin-2-karboksylysyre (2-hydroksyetyl)amid (1 ekv) og 10 % palladium på karbon (0,1 ekv) i metanol ble rørt i romtemperatur og spylt med nitrogen. Hydrogen ble spylt gjennom reaksjonsblandingen i 1-2 timer eller til reaksjonen ble funnet å være fullstendig med HPLC. Nitrogen ble spylt gjennom reaksjonsblandingen i 15 minutter før reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en celitepute. Celiteputen ble vasket med metanoloverskudd før det ble fjernet ved fordamping under redusert trykk, som ga produktet som et lyst, fast stoff. LCMS m/z 303,2 (MH⁺), tR = 1,5 min.

Trinn 4. 4-[1-metyl-2-(3-trifluorometylsulfanylfenylamino)-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksytsyre (2-hydroksyetyl)amid

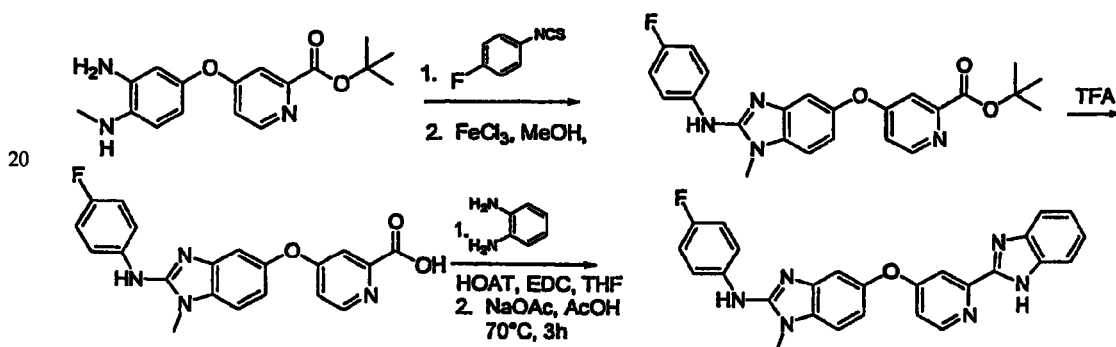
En kolbe ble fylt med 3-(trifluorometyltio)fenylisotiocyanat (1 ekv), 4-(3-amino-4-metylaminofenoksy)pyridin-2-karboksytsyre (2-hydroksyetyl)amid (1 ekv) og MeOH.

Reaksjonen ble opprettholdt ved romtemperatur over natten. Jernklorid (1,5 ekv) ble tilsatt og den resulterende røde reaksjonsblandingen ble rørt over natten, og så fordelt med EtOAc og vann, og filtrert gjennom celite. Sjøktene ble separert og den vandige fasen ble nøytralisert med mettet Na_2CO_3 -løsning. Den resulterende vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc, og blandingen ble filtrert gjennom celite. Fasene ble separert og den vandige fasen ble igjen ekstrahert og filtrert. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltvann, tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert, og dette ga et brunt, fast stoff. Den urene resten ble renset ved revers fase HPLC.

LCMS m/z 504,1 (MH^+), t_R = 3,7 min.

Eksempel 821

15



25

Trinn 1. Syntese av 4-[2-(4-fluorofenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksytsyre tert-butylester

En rundbunnet kolbe ble fylt med 4-fluorofenylisotiocyanat (1 ekv), 4-(3-amino-4-metylaminofenoksy)pyridin-2-karboksytsyre tert-butylester (1 ekv) og MeOH.

Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur over natten. Jernklorid (1,5 ekv) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble rørt over natten. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom EtOAc og vann, og filtrert gjennom celite. Sjøktene ble separert, og den vandige fasen ble nøytralisert med mettet Na_2CO_3 -løsning. Den resulterende vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc og blandingen ble filtrert gjennom celite. Fasene ble separert og den vandige fasen ble igjen ekstrahert og filtrert. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltvann, tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert, som ga et

brunt, fast stoff. Den urene resten ble renset ved triturering i varm toluen som ga det ønskete produkt. LCMS m/z 435,6 (MH^+), tR = 2,12 min.

Trinn 2. Syntese av 4-[2-(4-fluorofenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksylsyre

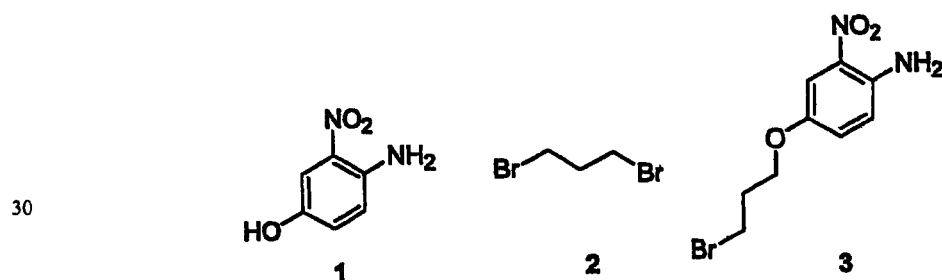
- 5 En rørt løsning av 4-[2-(4-fluorofenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksylsyre tert-butylester i trifluoreddiksyre ble behandlet med to dråper vann ved romtemperatur i 3-4 timer, eller da reaksjonen ble funnet å være fullstendig med HPLC. Reaksjonsblandingen ble fordampet under redusert trykk, og så ble eter tilsatt til resten, som deretter ble lydbehandlet i 30 minutter. Filtrering og
10 vasking med eter ga den ønskete syre i kvantitativt utbytte.
LCMS m/z 379,4 (MH^+), tR = 1,74 min.

Trinn 3. Syntese av {5-[2-(1H-benzoimidazol-2-yl)pyridin-4-yloksy]-1-metyl-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-fluorfenyl)amin

- Til en suspensjon av 4-[2-(4-fluorofenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksylsyre (1 ekv) i tørr THF, ble det tilsatt EDC-HCl (1,2 ekv),
15 HOAT (1,2 ekv) og diisopropyletylamin (3 ekv). Suspensjonen ble rørt i 10 minutter, hvoretter fenylendiamin (1,1 ekv) ble tilsatt, og blandingen ble rørt over natten. Blandingen ble så fortynnet med etylacetat og vasket med vann. Det vandige sjiktet ble vasket med etylacetat, de organiske sjiktene ble kombinert, tørket over $MgSO_4$, filtrert
20 og konsentrert. Eddiksyre ble satt til resten, fulgt av natriumacetat (1,1 ekv). Blandingen ble varmet ved 70 °C i 3 timer, og så ble løsningen konsentrert og residiet renset med revers fase HPLC, som ga det ønskete produkt. LCMS m/z 451,5 (MH^+), tR = 1,92 min.

SYNTESE AV SIDEKJEDER

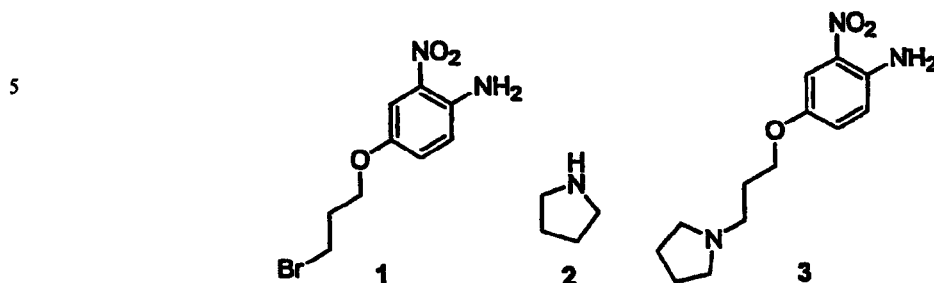
- 25 **Etersubstituerte fenylendiaminer:**



4-(3-bromopropoxy)-2-nitrofenylamin:

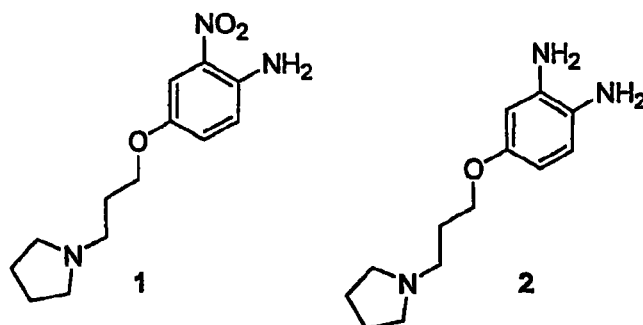
- En kolbe ble tilsatt 4-amino-3-nitrofenol **1** (1 ekv), K_2CO_3 (2 ekv) og 2-butanon.
35 1,3-dibrompropan **2** (1,5 ekv) ble tilsatt og blandingen ble varmet ved 80 °C i 18 timer. Etter kjøling ble blandingen filtrert, konsentrert og vann tilsatt. Løsningen ble igjen ekstrahert med CH_2Cl_2 (x3), det organiske sjiktet konsentrert, og det faste stoffet ble

utvunnet ved vasking med pentan, som ga det ønskete produkt. LCMS m/z 275,1 (MH^+), R_t 2,74 minutter.



2-nitro-4-(3-pyrrolidinylpropoksy)fenylamin:

4-(3-brompropoksy)-2-nitrofenylamin 1 (1 ekv) ble varmet til 70 °C med pyrrolidin 2 (5 ekv) i MeCN med CS_2CO_3 (2 ekv) og Bu_4NI (0,1 ekv) i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, filtrert og konsentrert. Resten ble løst i CH_2Cl_2 og vasket med vann. Det organiske sjiktet ble konsentrert, som ga det ønskete produkt 3. LCMS m/z 266,2 (MH^+), R_t 1,51 minutter.



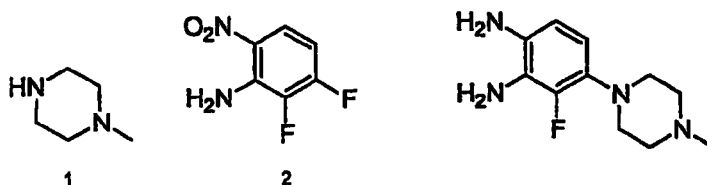
4-(3-pyrrolidinylpropoksy)benzen-1,2-diamin:

20 Til en løsning av 2-nitro-4-(3-pyrrolidinylpropoksy)fenylamin 1 i EtOH, ble Pd/C (0,1 ekv) tilsatt. Reaksjonskolben ble gjentatt overstrømmet (x3) med nitrogen, og så rørt under hydrogenatmosfære i 18 timer. Produktet ble filtrert gjennom en celiteplugg, og pluggen ble vasket med 25 ml EtOH, som ga 2. LCMS 236,2 R_t 0,94 minutter.

25

3-fluor-4-aminosubstituert fenylendiamin:

5

**1. Syntese av 2-fluoro-3-(4-metylpiperazin-1-yl)-6-nitrofenylamin**

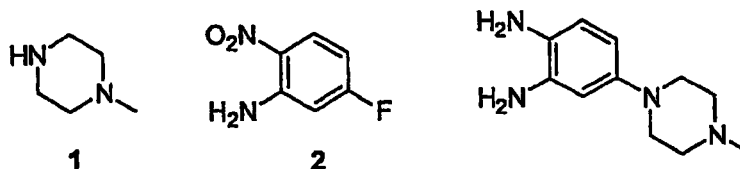
En løsning av N-metylpiperazin (1,0 ekv), NMP, trietylamin (3,0 ekv) og 5,6-difluoro-2-nitroanilin (1,0 ekv), ble varmet ved 90 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble
 10 | avkjølt til romtemperatur og så helt over i vann og hensatt i 1 time. Det resulterende faste stoffet ble oppsamlet og tørket og anvendt uten videre rensing. $MH^+ = 255,3$.

2. Syntese av 3-fluoro-4-(4-metylpiperazin-1-yl)benzen-1,2-diamin

Til en løsning av 2-fluoro-3-(4-metylpiperazin-1-yl)-6-nitrofenylamin i EtOH, ble Pd/C (0,1 ekv) tilsatt. Reaksjonskolben ble gjentatt overstrømmet (x3) med nitrogen,
 15 | og så rørt under hydrogenatmosfære i 18 timer. Produktet ble filtrert gjennom en celiteplugg, og pluggen ble vasket med 25 ml EtOH, som ga det ønskete diamin. LCMS 225,3 R_t 0,45 minutter.

4-aminosubstituerte fenylendiaminer (a):

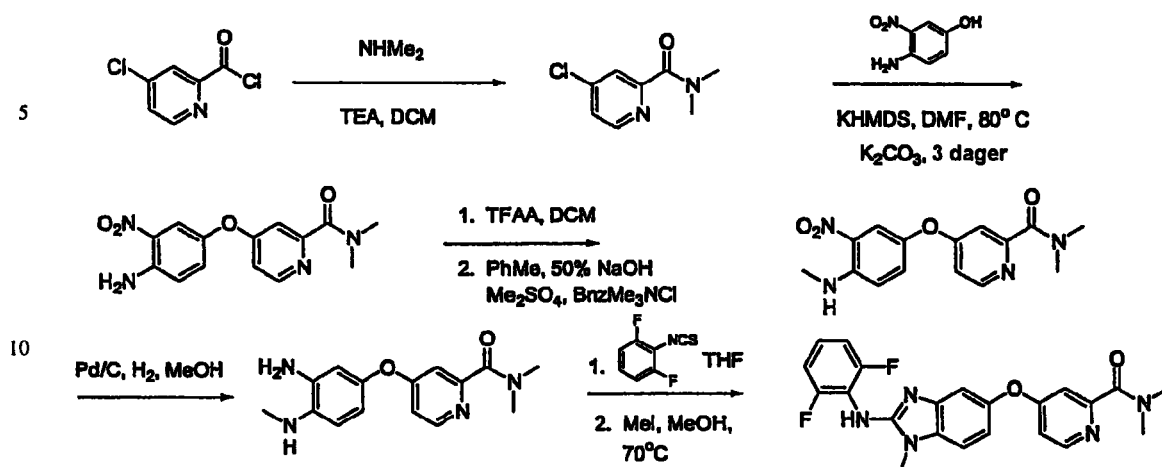
20

**25 | Syntese av 5-(4-syklopentylpiperazin-1-yl)-2-nitrofenylamin**

1. En løsning av N-syklopentylpiperazin (1,0 ekv), NMP, trietylamin (3,0 ekv) og 5-fluor-2-nitrofenylamin (1,0 ekv), ble varmet ved 90 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og så helt over i vann og hensatt i 12 timer. Det resulterende faste stoffet ble oppsamlet, tørket og anvendt uten ytterligere
 30 | rensing. $MH^+ = 291,4$.

2. Syntese av 4-(4-syklopentylpiperazin-1-yl)benzen-1,2 diamin

Til en løsning av 5-(4-syklopentylpiperazin-1-yl)-2-nitrofenyl i EtOH, ble Pd/C (0,1 ekv) tilsatt. Reaksjonskolben ble gjentatt overstrømmet (x3) med nitrogen, og så
 35 | rørt under hydrogenatmosfære i 18 timer. Produktet ble filtrert gjennom en celiteplugg, og pluggen ble vasket med 25 ml EtOH, som ga det ønskete diamin. $MH^+ = 261,3$.

Eksempel 822

Trinn 1. Syntese av 4-klorpyridin-2-karboksylsyredimetylamid

En løsning av 4-klorpyridin-2-karbonylklorid (1 ekv) i diklormetan ble avkjølt til 0 °C, hvorefter trietylamin (2 ekv) ble tilsatt, fulgt av dimetylamin (2 ekv, 2M løsning i THF). Løsningen ble varmet til romtemperatur og rørt over natten. Løsningen ble så vasket med 1M NaOH. Det separerte, organiske sjiktet ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert, som ga det ønskete produkt. HPLC 1,82 min; MS: MH⁺ = 185,6.

Trinn 2. Syntese av 4-(4-amino-3-nitrofenoksy)pyridin-2-karboksylsyre dimetylamid

En blanding inneholdende 4-amino-3-nitrofenol (1 ekv) og kalium bis(trimetylsilyl)amid (2 ekv), ble rørt i dimetylformamid i 2 timer ved romtemperatur. Til denne blandingen ble det tilsatt 4-klorpyridin-2-karboksylsyredimetylamid (1 ekv) og kaliumkarbonat (1,2 ekv), og blandingen ble rørt ved 90 °C i 3 dager. Reaksjonsblandingen ble så konsentrert for fordeling mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble separert, vasket med saltvann, tørket, filtrert og konsentrert i vakuum, som ga et brunt, fast stoff. Rensing ved flashkromatografi med etylacetat og heksan (1:1) ga det ønskete produkt som en gul sirup.

HPLC 1,69 min; MS: MH⁺ = 303,1

Trinn 3. Syntese av 4-(4-metylamino-3-nitrofenoksy)pyridin-2-karboksylsyre dimetylamid

En løsning av 4-(4-amino-3-nitrofenoksy)pyridin-2-karboksylsyre dimetylamid (1 ekv) i metylenklorid, ble behandlet med trifluoreddiksyreanhydrid (1 ekv) og rørt i 10 minutter ved 0 °C. Reaksjonen ble stoppet med mettet NaHCO₃-løsning. Det organiske sjiktet ble separert, vasket med vann og saltvann, tørket, filtrert og fordampet. MS: MH⁺ = 399,0.

Til løsningen av trifluoracetamid (1 ekv) i en blanding av toluen, acetonitril og natriumhydroksidløsning (50 %), ble det tilsatt benzyltrimetylammoniumklorid (1 ekv) og dimetylsulfat (1,2 ekv). Tofaseblandingen ble rørt over natten ved romtemperatur.

Blandingen ble så opptatt i etylacetat, vasket med vann og saltvann, tørket og fordampet. Dette råmaterialet ble renset ved flashkromatografi eluert med 5 % metanol i diklormetan, som ga det ønskete produkt. HPLC 2,14 min; MS: $MH^+ = 317,3$.

Trinn 4. Syntese av 4-(3-amino-4-metylaminofenoksy)pyridin-2-karboksylsyre dimetylamid

Løsningen av 4-(4-metylmino-3-nitrofenoksy)pyridin-2-karboksylsyre dimetylamid i metanol, ble behandlet med 10 % palladium på karbon og rørt under hydrogenatmosfære i 3 timer ved romtemperatur. Blandingen ble overstrømmet med nitrogen og ble deretter filtrert gjennom celite, og filtratet ble konsentrert, som ga diaminet. HPLC 1,17 min; MS: $MH^+ = 287,1$.

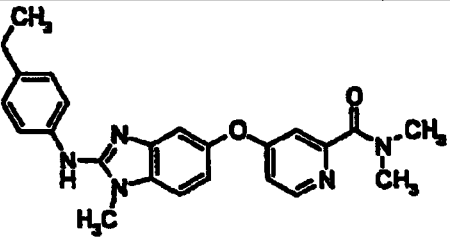
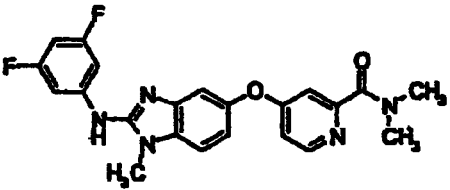
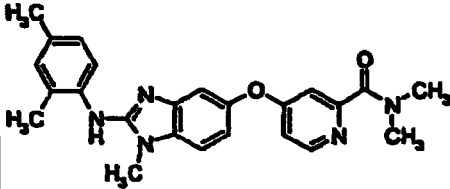
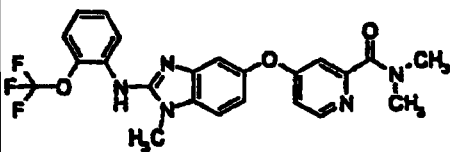
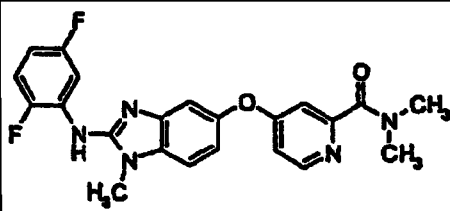
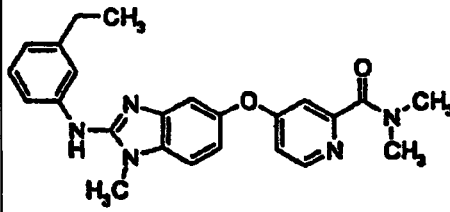
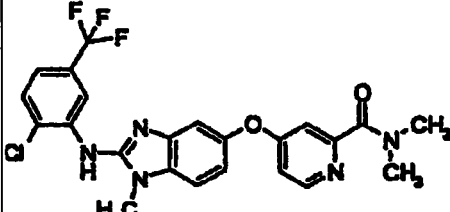
Trinn 5. Syntese av 4-[2-(2,6-difluorofenylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksylsyre dimetylamid

En løsning av 4-(3-amino-4-metylaminofenoksy)pyridin-2-karboksylsyre dimetylamid (1 ekv) i metanol, ble behandlet med 2,6-difluorofenylisotiocyanat (1 ekv) og rørt over natten. Reaksjonsblandingen ble tilsatt metyljodid (1 ekv), og ble rørt over natten ved 60 °C. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fordampet, og residiet ble renset ved reversfase HPLC. HPLC 1,66 min; MS: $MH^+ = 424,1$.

Hver av forbindelsene 823 til 984, opplistet i tabell 13 nedenfor, ble syntetisert som angitt i høyre kolonne ved fremgangsmåten beskrevet heri.

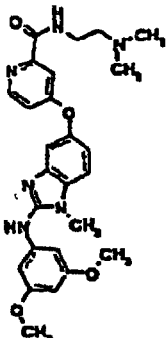
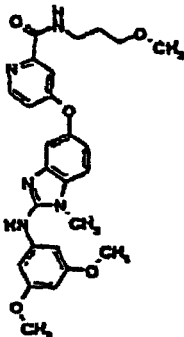
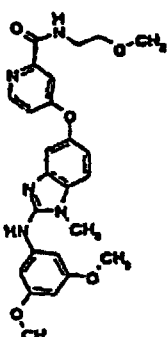
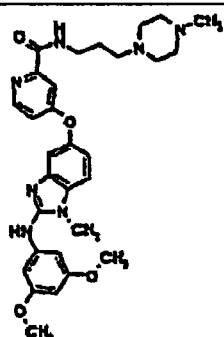
Tabell 13

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
823		4-((2-[(2,6-difluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl} oksy)-N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid	424,1	822
824		N,N-dimetyl-4-[(1-metyl-2-{[2-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	456,4	822

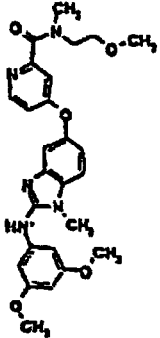
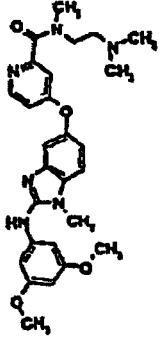
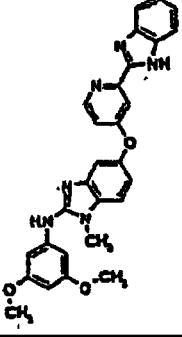
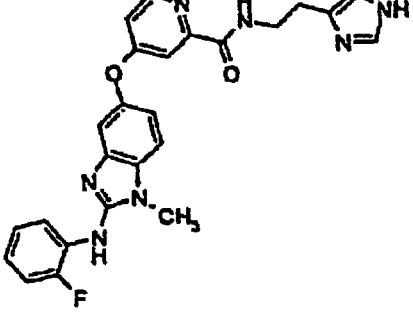
Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
825		4-((2-[(4-etylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid	416,5	822
826		4-((2-[(3,5-difluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid	424,4	822
827		4-((2-[(2,4-dimetylfenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid	416,5	822
828		N,N-dimetyl-4-[[1-metyl-2-({2-[(trifluorometyl)oksy]fenyl}-amino)-1H-benzimidazol-5-yl}oksy]pyridin-2-karboksamid	472,4	822
829		4-((2-[(2,5-difluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid	424,4	822
830		4-((2-[(3-etylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid	416,5	822
831		4-[(2-({[2-klor-5-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid	490,9	822

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
832		4-[(2-[[2-klor-5-(trifluorometyl)fenyl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid	474,4	822
833		N,N-dimetyl-4-[(1-metyl-2-[[2-(metyltio)fenyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	434,5	822
834		4-[(2-[(2,4-difluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid	424,4	822
835		4-[(2-[(2,3-dimetylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid	416,5	822
836		4-[(2-[[4-klor-2-(trifluorometyl)fenyl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid	490,9	822
837		4-[(2-[(3-klor-2-metylfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid	436,9	822
838		4-[(2-[[5-klor-2-(metyloksy)fenyl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid	452,9	822
839		4-[(2-[[3,5-bis(metyloksy)fenyl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid	448,5	822

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
840		N,N-dimetyl-4-[(1-metyl-2-[[5-metyl-2-(metyloksy)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	432,5	822
841		N,N-dimetyl-4-[(1-metyl-2-[[4-(metyloksy)-1,1'-bifenyl-3-yl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	494,6	822
842		4-[(2-[[3,4-bis(metyloksy)-fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid	448,5	822
843		N,N-dimetyl-4-[(1-metyl-2-[[2-(metyloksy)fenyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	418,5	822
844		4-[(2-[[5-klor-2,4-bis(metyloksy)fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N,N-dimetylpyridin-2-karboksamid	482,9	822
845		4-[(2-[[3,5-bis(metyloksy)-fenyl]amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]pyridin-2-karboksamid	531,6	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
846		4-[(2-([3,5-bis(metyloksy)-fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(dimetylamino)etyl]pyridin-2-karboksamid	491,6	372
847		4-[(2-([3,5-bis(metyloksy)-fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(metyloksy)propyl]pyridin-2-karboksamid	492,5	372
848		4-[(2-([3,5-bis(metyloksy)-fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(metyloksy)etyl]pyridin-2-karboksamid	478,5	372
849		4-[(2-([3,5-bis(metyloksy)-fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	560,7	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
850		4-[(2-[[3,5-bis(metyloksy)-fenyl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(3-morfolin-4-ylpropyl)pyridin-2-karboksamid	547,6	372
851		4-[(2-[[3,5-bis(metyloksy)-fenyl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridin-2-karboksamid	573,7	372
852		4-[(2-[[3,5-bis(metyloksy)-fenyl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	533,6	372
853		4-[(2-[[3,5-bis(metyloksy)-fenyl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metyl-N-propylpyridin-2-karboksamid	476,5	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
854		4-[(2-([3,5-bis(metyloksy)-fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metyl-N-[2-(metyloksy)etyl]-pyridin-2-karboksamid	492,5	372
855		4-[(2-([3,5-bis(metyloksy)-fenyl]amino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(dimetylamino)etyl]-N-metylpyridin-2-karboksamid	505,6	372
856		5-[[2-(1H-benzimidazol-2-yl)pyridin-4-yl]oksy}-N-[3,5-bis(metyloksy)fenyl]-1-metyl-1H-benzimidazol-2-amin	493,5	821
857		4-((2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy)-N-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]pyridin-2-karboksamid	472,5	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
858		N-[2-(dimetylamino)etyl]-4-({2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	449,5	372
859		4-({2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]pyridin-2-karboksamid	489,6	372
860		4-({2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[2-(1H-indol-3-yl)etyl]pyridin-2-karboksamid	521,6	372
861		4-({2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[3-(metyloksy)-propyl]pyridin-2-karboksamid	450,5	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
862		4-((2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[2-(metyloksy)-etyl]pyridin-2-karboksamid	436,5	372
863		4-((2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-pyridin-4-yletyl)-pyridin-2-karboksamid	483,5	372
864		4-((2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[3-(4-metyl piperazin-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	518,6	372
865		4-((2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(3-morfolin-4-yl-propyl)pyridin-2-karboksamid	505,6	372

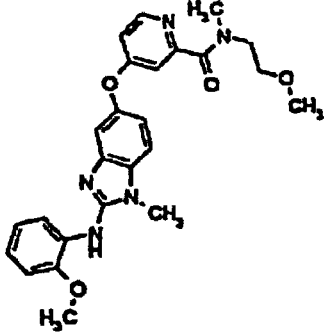
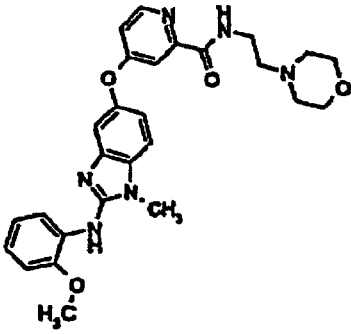
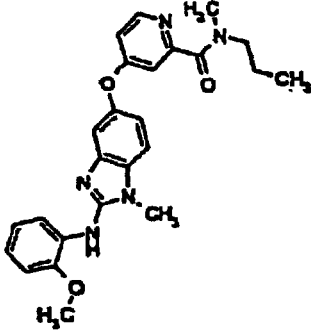
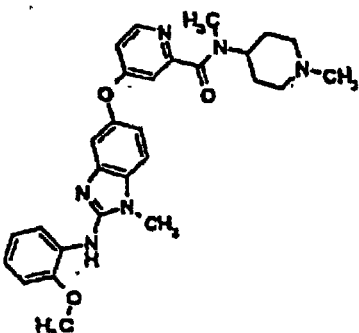
Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetiseret som 1 eks
866		4-((2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy)-N-metyl-N-(2-pyridin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	497,5	372
867		N-[(1-etylpyrrolidin-2-yl)metyl]-4-({2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	489,6	372
868		4-({2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)-pyridin-2-karboksamid	531,6	372
869		4-({2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metyl-N-propylpyridin-2-karboksamid	434,5	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
870		4-({2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	491,5	372
871		4-({2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[2-(metyloksy)etyl]-pyridin-2-karboksamid	450,5	372
872		4-({2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metyl-N-(1-metylpiperidin-4-yl)pyridin-2-karboksamid	489,6	372
873		N-[2-(dimetylamino)etyl]-4-({2-[(2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpipridin-2-karboksamid	463,5	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
874		N-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-4-[(1-metyl-2-{[2-(metyloksy)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	484,5	372
875		N-[2-(dimetylamino)etyl]-4-[(1-metyl-2-{[2-(metyloksy)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	461,5	372
876		4-[(1-metyl-2-{[2-(metyloksy)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]-pyridin-2-karboksamid	501,6	372
877		N-[2-(1H-indol-3-yl)etyl]-4-[(1-metyl-2-{[2-(metyloksy)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	533,6	372

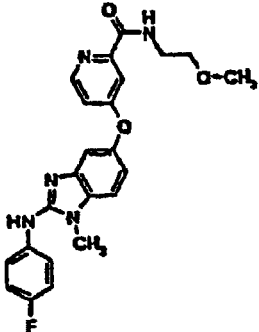
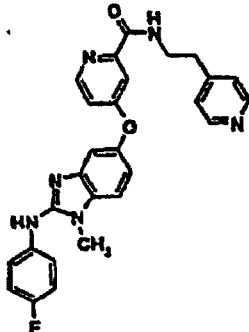
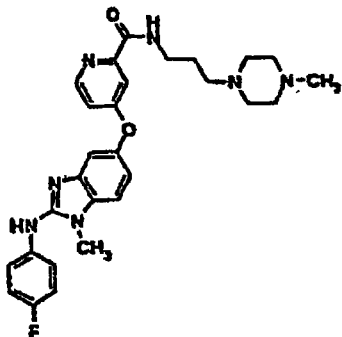
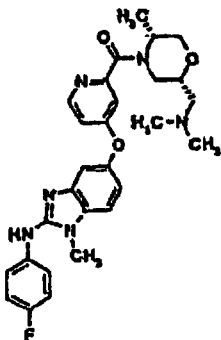
Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
878		4-[(1-metyl-2-{[2-(metyloksy)-fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(metyloksy)propyl]pyridin-2-karboksamid	462,5	372
879		4-[(1-metyl-2-{[2-(metyloksy)-fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(metyloksy)etyl]pyridin-2-karboksamid	448,5	372
880		4-[(1-metyl-2-{[2-(metyloksy)-fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-pyridin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	495,6	372
881		4-[(1-metyl-2-{[2-(metyloksy)-fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	530,6	372

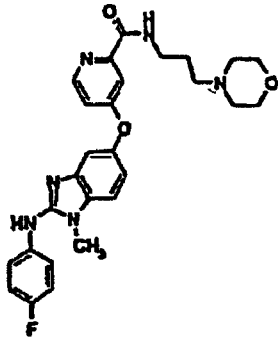
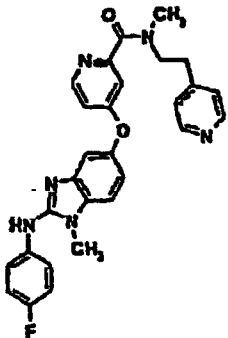
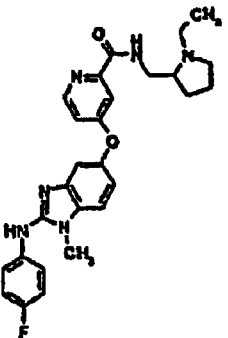
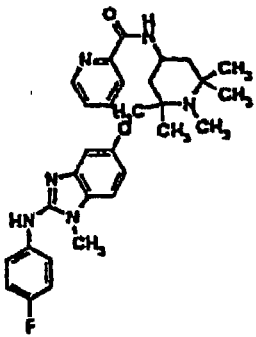
Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
882		4-[(1-metyl-2-{[2-(metyloksy)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(3-morfolin-4-yl-propyl)pyridin-2-karboksamid	517,6	372
883		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{[2-(metyloksy)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-pyridin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	509,6	372
884		N-[(1-etylpyrrolidin-2-yl)-metyl]-4-[(1-metyl-2-{[2-(metyloksy)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	501,6	372
885		4-[(1-metyl-2-{[2-(metyloksy)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridin-2-karboksamid	543,7	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
886		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{[2-(metyloksy)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(metyloksy)etyl]pyridin-2-karboksamid	462,5	372
887		4-[(1-metyl-2-{[2-(metyloksy)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	503,6	372
888		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{[2-(metyloksy)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-propylpyridin-2-karboksamid	446,5	372
889		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{[2-(metyloksy)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(1-metylpiperidin-4-yl)pyridin-2-karboksamid	501,6	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
890		N-[2-(dimetylamino)etyl]-N-metyl-4-[(1-metyl-2-{[2-(metyloksy)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	475,6	372
891		5-{[2-(1H-benzimidazol-2-yl)-pyridin-4-yl]oksy}-1-metyl-N-[2-(metyloksy)fenyl]-1H-benzimidazol-2-amin	463,5	372
892		5-{[2-(1H-benzimidazol-2-yl)-pyridin-4-yl]oksy}-N-(2-fluorofenyl)-1-metyl-1H-benzimidazol-2-amin	451,5	372
893		4-({2-[(4-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]pyridin-2-karboksamid	472,5	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
894		4-({2-[(4-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]-pyridin-2-karboksamid	489,6	372
895		N-[2-(dimetylamino)etyl]-4-({2-[(4-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-pyridin-2-karboksamid	449,6	372
896		4-({2-[(4-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[2-(1H-indol-3-yl)etyl]-pyridin-2-karboksamid	521,6	372
897		4-({2-[(4-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[3-(metyloksy)-propyl]-pyridin-2-karboksamid	450,5	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
898		4-({2-[(4-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-[2-(metyloksy)etyl]-pyridin-2-karboksamid	436,5	372
899		4-({2-[(4-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-(2-pyridin-4-yletyl)-pyridin-2-karboksamid	483,6	372
900		4-({2-[(4-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}-oksy)-N-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	518,6	372
901		5-{[2-({(2R,5R)-2-[(dimetylamino)metyl]-5-metylmorfolin-4-yl}karbonyl)pyridin-4-yl]oksy}-N-(4-fluorofenyl)-1-metyl-1H-benzimidazol-2-amin	519,6	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
902		4-((2-[(4-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy)-N-(3-morfolin-4-ylpropyl)-pyridin-2-karboksamid	505,6	372
903		4-((2-[(4-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-metyl-N-(2-pyridin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	497,6	372
904		N-[1-etylpyrrolidin-2-yl)metyl]-4-((2-[(4-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy)pyridin-2-karboksamid	489,6	372
905		4-((2-[(4-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)-pyridin-2-karboksamid	531,7	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
906		4-({2-[(4-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metyl-N-[2-(metyloksy)etyl]pyridin-2-karboksamid	450,6	372
907		4-({2-[(4-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	491,6	372
908		4-({2-[(4-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-propylpyridin-2-karboksamid	434,6	372
909		4-({2-[(4-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metyl-N-(1-metylpiperidin-4-yl)pyridin-2-karboksamid	489,6	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
910		N-[2-(dimetylamino)etyl]-4-({2-[(4-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	463,6	372
911		5-{{2-((2R,5S)-2-[(dimetylamino)metyl]-5-metylmorfolin-4-yl}karbonyl)pyridin-4-yl}oksy}-N-(4-fluorofenyl)-1-metyl-1H-benzimidazol-2-amin	519,6	372
912		5-{{2-(1H-benzimidazol-2-yl)pyridin-4-yl}oksy}-N-(4-fluorofenyl)-1-metyl-1H-benzimidazol-2-amin	451,5	821
913		4-({2-[(4-brom-2-fluorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metylpyridin-2-karboksamid	471,3	120a
914		4-({2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-fenyletyl)-pyridin-2-karboksamid	499,0	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
915		4-({2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksi)-N-{2-[2-(metyloksy)fenyl]etyl}pyridin-2-karboksamid	529,0	372
916		4-({2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksi)-N-[2-(dimetylamino)etyl]pyridin-2-karboksamid	466,0	372
917		4-({2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksi)-N-(2-pyridin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	500,0	372
918		N-(4-klorfenyl)-5-{{2-((2R,5R)-2-[(dimetylamino)metyl]-5-metylmorfolin-4-yl)karbonyl}pyridin-4-yl}oksi-1-metyl-1H-benzimidazol-2-amin	536,0	372
919		4-({2-[(4-klorofenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksi)-N-metyl-N-(2-pyridin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	514,0	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
920		4-({2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridin-2-karboksamid	548,1	372
921		4-({2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metyl-N-propylpyridin-2-karboksamid	450,9	372
922		4-({2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metyl-N-(1-metylpiperidin-4-yl)pyridin-2-karboksamid	506,0	372
923		4-({2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-[2-(dimetylamino)etyl]-N-metylpyridin-2-karboksamid	480,0	372
924		N-(4-klorfenyl)-5-{{[2-((2R,5S)-2-[(dimetylamino)metyl]-5-metylmorfolin-4-yl)-karbonyl]pyridin-4-yl}oksy}-1-metyl-1H-benzimidazol-2-amin	536,0	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
925		4-({2-[(4-klorfenyl)amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-metyl-N-[2-(metyloksy)etyl]pyridin-2-karboksamid	466,9	372
926		N-(4-fluorofenyl)-5-{{2-(3H-imidazol[4,5-b]pyridin-2-yl)pyridin-4-yl}oksy}-1-metyl-1H-benzimidazol-2-amin	452,5	821
927		N-(4-fluorofenyl)-1-metyl-5-{{2-(1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-yl)pyridin-4-yl}oksy}-1H-benzimidazol-2-amin	501,5	821
928		N-(4-fluorofenyl)-1-metyl-5-{{2-(5-metyl-1H-benzimidazol-2-yl)pyridin-4-yl}oksy}-1H-benzimidazol-2-amin	465,5	821
929		N-(4-fluorofenyl)-1-metyl-5-({2-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]pyridin-4-yl}oksy)-1H-benzimidazol-2-amin	549,6	821
930		N-(4-fluorofenyl)-1-metyl-5-{{2-(1-metyl-1H-benzimidazol-2-yl)pyridin-4-yl}oksy}-1H-benzimidazol-2-amin	465,5	821

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
931		5-((2-[5-(1,1-dimethylethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]pyridin-4-yl)oksy)-N-(4-fluorofenyl)-1-metyl-1H-benzimidazol-2-amin	507,6	821
932		N-[(1-etylpyrrolidin-2-yl)metyl]-4-[(1-metyl-2-[[3-(trifluorometyl)fenyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	539,3	372
933		4-[(1-metyl-2-[[3-(trifluorometyl)fenyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	541,3	372
934		N-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-propyl]-4-[(1-metyl-2-[[3-(trifluorometyl)fenyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	568,4	372
935		4-[(1-metyl-2-[[3-(trifluorometyl)fenyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-1,3-tiazol-2-ylpyridin-2-karboksamid	511,2	372
936		N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)-etyl]-4-[(1-metyl-2-[[3-(trifluorometyl)fenyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	539,3	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
937		4-[(1-metyl-2-{[2-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[2-(2-oksoimidazolidin-1-yl)etyl]-pyridin-2-karboksamid	540,3	372
938		4-[(1-metyl-2-{[3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	525,3	372
939		N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-4-[(1-metyl-2-{[3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	536,3	372
940		N-[2-(metyloksy)etyl]-4-[(1-metyl-2-{[3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	486,3	372
941		N-(2-hydroksyetyl)-4-[(1-metyl-2-{[3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	472,2	372
942		4-[(1-metyl-2-{[3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-piperidin-1-yletyl)-pyridin-2-karboksamid	539,3	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
943		4-[(1-metyl-2-{[3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(3-piperidin-1-ylpropyl)pyridin-2-karboksamid	553,3	372
944		4-[(1-metyl-2-{[3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)pyridin-2-karboksamid	539,3	372
945		4-[(1-metyl-2-{[3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-pyridin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	533,3	372
946		4-[(1-metyl-2-{[3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-piperazin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	540,2	372
947		N-[3-(metyloksy)propyl]-4-[(1-metyl-2-{[3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	500,2	372

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
948		N-[2-(acetylamino)etyl]-4-[(1-metyl-2-{[3-(trifluorometyl)-fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	513,3	372
949		4-[(1-metyl-2-{[3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-pyrrolidin-3-ylpyridin-2-karboksamid	497,2	372
950		4-[(1-metyl-2-{[3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(2-oksopyrrolidin-1-yl)propyl]-pyridin-2-karboksamid	553,3	372
951		4-[(1-metyl-2-{[3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-propylpyridin-2-karboksamid	470,3	372
952		N-etyl-4-[(1-metyl-2-{[3-(trifluorometyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	456,2	372
953		5-{[2-(1H-benzimidazol-2-yl)pyridin-4-yl]oksy}-1-metyl-N-[3-(trifluorometyl)fenyl]-1H-benzimidazol-2-amin	501,2	821

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
954		5-{{2-((1H-benzimidazol-2-yl)pyridin-4-yl)oksy}}-1-metyl-N-[3-(1-metyletyl)fenyl]-1H-benzimidazol-2-amin	abran	821
955		1-metyl-5-{{2-((5-metyl-1H-benzimidazol-2-yl)pyridin-4-yl)oksy}}-N-[3-(trifluorometyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-2-amin	515,2	821
956		1-metyl-5-{{2-((1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-yl)pyridin-4-yl)oksy}}-N-[3-(trifluorometyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-2-amin	551,3	821
957		1-metyl-5-{{2-((1-metyl-1H-benzimidazol-2-yl)pyridin-4-yl)oksy}}-N-[3-(trifluorometyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-2-amin	515,2	821
958		(2-{{4-((1-metyl-2-{{3-(trifluorometyl)fenyl}amino}}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy}pyridin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)-(fenyl)metanon	605,2	821
959		5-{{2-((5-brom-1H-benzimidazol-2-yl)pyridin-4-yl)oksy}}-1-metyl-N-[3-(trifluorometyl)fenyl]-1H-benzimidazol-2-amin	579,1	821
960		5-{{2-((5-klor-6-fluor-1H-benzimidazol-2-yl)pyridin-4-yl)oksy}}-1-metyl-N-[3-(trifluorometyl)fenyl]-1H-benzimidazol-2-amin	553,2	821

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
961		5-([2-(5-klor-1H-benzimidazol-2-yl)pyridin-4-yl]oksy)-1-metyl-N-[3-(trifluorometyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-2-amin	535,2	821
962		5-([2-(5-fluor-1H-benzimidazol-2-yl)pyridin-4-yl]oksy)-1-metyl-N-[3-(trifluorometyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-2-amin	519,4	821
963		1-metyl-5-([2-[5-(trifluorometyl)-1H-benzimidazol-2-yl]pyridin-4-yl]oksy)-N-[3-(trifluorometyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-2-amin	569,2	821
964		metyl-2-[4-[(1-metyl-2-([3-(trifluorometyl)-fenyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]pyridin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-karboksylat	559,2	821
965		5-([2-(5,6-dikloro-1H-benzimidazol-2-yl)pyridin-4-yl]oksy)-1-metyl-N-[3-(trifluorometyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-2-amin	569,1	821
966		5-([2-[5-(1,1-dimetyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl]pyridin-4-yl]oksy)-1-metyl-N-[3-(trifluorometyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-2-amin	557,3	821
967		1-metyl-5-([2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)pyridin-4-yl]oksy)-N-[3-(trifluorometyl)-fenyl]-1H-benzimidazol-2-amin	529,2	821

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
968		5-((2-[7-fluor-6-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]pyridin-4-yl}oksy)-1-metyl-N-[3-(1-metyletyl)fenyl]-1H-benzimidazol-2-amin	591,3	821
969		1-metyl-N-[3-(1-metyletyl)-fenyl]-5-[(2-{5-[(3-pyrrolidin-1-yl)propyl]oksy}-1H-benzimidazol-2-yl}pyridin-4-yl)-oksy]-1H-benzimidazol-2-amin	602,7	821
970		N-(2-hydroksyetyl)-4-[[1-metyl-2-({3-[(trifluorometyl)-tio]fenyl} amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}pyridin-2-karboksamid	504,1	820
971		N-(2-hydroksyetyl)-4-[[1-metyl-2-({4-[(trifluorometyl)-tio]fenyl} amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}pyridin-2-karboksamid	504,1	820
972		4-({2-[(3-fluoro-4-metyl)fenyl]-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-hydroksyetyl)pyridin-2-karboksamid	436,2	820
973		4-({2-[(4-brom-3-klor)fenyl]-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-hydroksyetyl)pyridin-2-karboksamid	516	820
974		4-({2-[(4-klor-3-metyl)fenyl]-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-hydroksyetyl)pyridin-2-karboksamid	452,2	820
975		4-({2-[(4-fluor)fenyl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-hydroksyetyl)-pyridin-2-karboksamid	422,2	820

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
976		4-({2-[(3-kloro-4-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-hidroksyetyl)pyridin-2-karboksamid	456,2	820
977		N-(2-hidroksyetyl)-4-[(1-metyl-2-{{4-metyl-3-(trifluorometyl)-fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	486,2	820
978		4-({2-[(3-kloro-4-metylfenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-hidroksyetyl)pyridin-2-karboksamid	452,2	820
979		4-({2-[(4-brom-3-fluorofenyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl}oksy)-N-(2-hidroksyetyl)pyridin-2-karboksamid	502,1	820
980		5-({2-[4-fluor-5-(4-metylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]pyridin-4-yl}oksy)-1-metyl-N-[3-(trifluorometyl)fenyl]-1H-benzimidazol-2-amin	428,2	821
981		5-({2-[1H-benzimidazol-2-yl]pyridin-4-yl}oksy)-N-(4-klor-3-pyridin-4-ylfenyl)-1-metyl-1H-benzimidazol-2-amin	545,0	821
982		1-metyl-5-{{2-[(5-{{2-(metyloksy)etyl}oksy)-1H-benzimidazol-2-yl]pyridin-4-yl}oksy)-N-{{3-[(trifluorometyl)-tio]fenyl}-1H-benzimidazol-2-amin	607,2	821

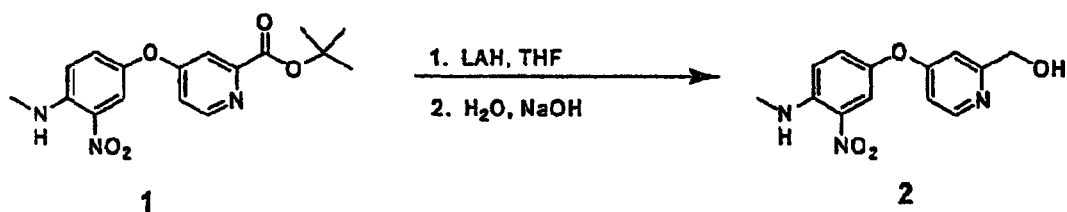
Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
983		5-((2-[5-(4-syklopentylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]pyridin-4-yl)oksy)-1-metyl-N-((trifluorometyl)tio)fenyl)-1H-benzimidazol-2-amin	685,3	821
984		1-metyl-N-(3-pyridin-4-ylfenyl)-5-((2-[5-(trifluorometyl)-1H-benzimidazol-2-yl]pyridin-4-yl)oksy)-1H-benzimidazol-2-amin	578,3	821

Eksempel 985

Syntese av oksimserier: 4-[2-(4-bromfenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karbaldehydoksim

5

Trinn 1. Syntese av [4-(4-metyl-amino-3-nitrofenoksy)pyridin-2-yl]metanol

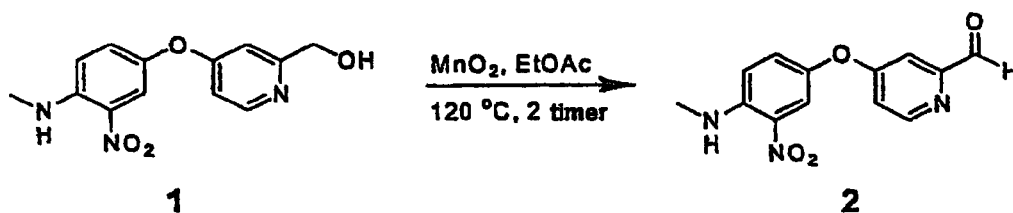


- En flammeterket 500 ml, trehalset, rundkolbe overstrømmet med N₂ ble tilsatt
- 10 LAH (2,32 g, 58,0 mmol) og tørr THF (60 ml). Den resulterende suspensjonen ble avkjølt til 0 °C, og en suspensjon av *t*-butylester 1 (10,0 g, 29,0 mmol) i tørr THF (60 ml), ble sakte tilsatt, mens den indre reaksjonstemperaturen ble holdt under 5 °C.
- Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0 °C i 30 minutter, og så ved romtemperatur i 30 minutter. Etter at reaksjonen var ansett å være fullstendig, ble blandingen behandlet
- 15 suksessivt med dråpevis tilsetning av vann (2,3 ml), 10 % NaOH (2,3 ml) og vann (7,2 ml). Den resulterende suspensjonen ble filtrert gjennom celite, vasket med etylacetat og metanol, og de oppsamlete organiske fraksjoner ble konsentrert. Det urene produkt ble

absorbert på silikagel og renset ved flashkromatografi (97:3 CH₂Cl₂/MeOH), som ga **2** som et oransje, fast stoff.

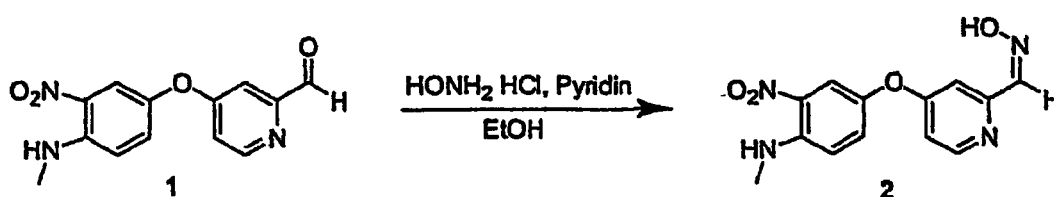
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,75 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,07 (d, *J* = 5,23 Hz, 3H).

Trinn 2. Syntese av 4-(4-metylamino-3-nitrofenoksy)-pyridin-2-karbaldehyd



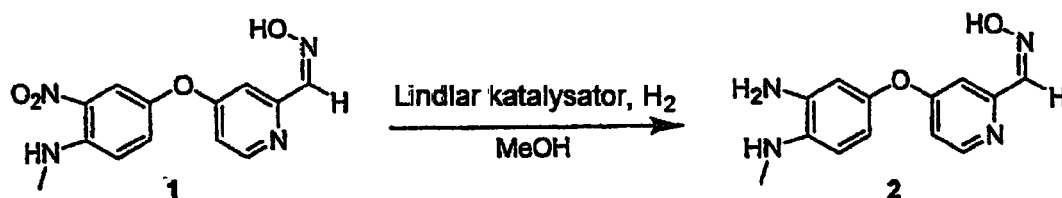
En 250 ml reaksjonsrør ble tilsatt benzylalkohol **1** (1,0 g, 3,6 mmol), MnO₂ (4,7 g, 54 mmol) og EtOAc (20 ml). Reaksjonsrøret ble forseglet og varmet til 120 °C og rørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, og så filtrert gjennom celite, og vasket suksessivt med EtOAc, MeOH og EtOH. De kombinerte organiske fraksjonene ble konsentrert, og ga 936 mg (3,4 mmol, 94 %) av **2** som et oransje, fast stoff: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,01 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,75 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,48 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,75 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 2,47, 5,5 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H), 3,08 (d, *J* = 5,23 Hz, 3H).

Trinn 3. Syntese av 4-(4-metylamino-3-nitrofenoksy)pyridine-2-karbaldehydoksim



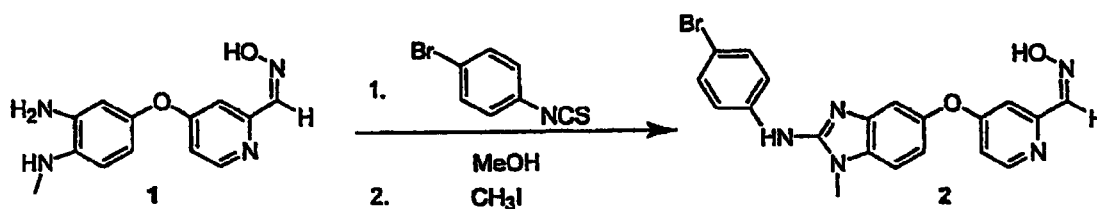
En 50 ml rundkolbe ble tilsatt **1** (680 mg, 2,5 mmol), hydroksylamin HCl (191 mg, 2,75 mmol), pyridin (0,25 ml, 3,0 mmol) og etanol (10 ml). Den resulterende reaksjonsblandingen ble rørt over natten. Råproduktet ble konsentrert, absorbert på silikagél og renset ved flashkromatografi (97:3 CH₂Cl₂/MeOH), som ga **2** som et oransje, fast stoff. LCMS *m/z* 289,2 (MH⁺), *t_R* = 2,06 min.

Trinn 4. Syntese av 4-(3-amino-4-metylaminofenoksy)pyridine-2-karbaldehydoksim



Et reaksjonsrør med en suspensjon av 1 (330 g, 1,15 mmol) og Lindlar
 5 katalysator (245 mg, 10 mol %) i metanol (5 ml), ble forseglet og plassert i en Parr-
 rister. Reaksjonsblandingen ble trykksatt med H₂ (60 psi) og bibeholdt i 1 time.
 Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celite, og de gjenværende faste stoffene ble
 vasket med MeOH. De kombinerte organiske fraksjonene ble konsentrert, og ga 2 som
 et brunt, delvis fast stoff som ble benyttet videre uten ytterligere rensing.

10 Trinn 5. Syntese av 4-[2-(4-bromfenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-
 yloksy]pyridine-2-karbaldehydoksim

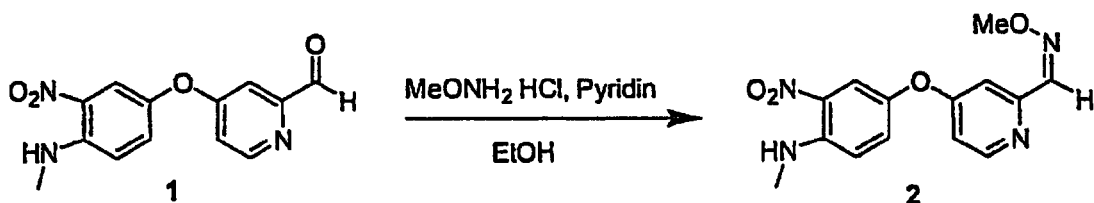


En 5 ml rundkolbe ble tilsatt 4-bromfenylisotiocyanat (54 mg, 0,25 mmol),
 diamin 1 (65 mg, 0,25 mmol), og MeOH (1 ml). Den resulterende reaksjonsblandingen
 15 ble bibeholdt ved romtemperatur over natten. Metyljodid (20 µl, 0,33 mmol) ble tilsatt
 og reaksjonsblandingen ble rørt over natten, så konsentrert og den resulterende resten
 ble renset ved reversfase HPLC. LCMS *m/z* 438,1 (MH⁺), *t_R* = 1,87 min.

Eksempel 986

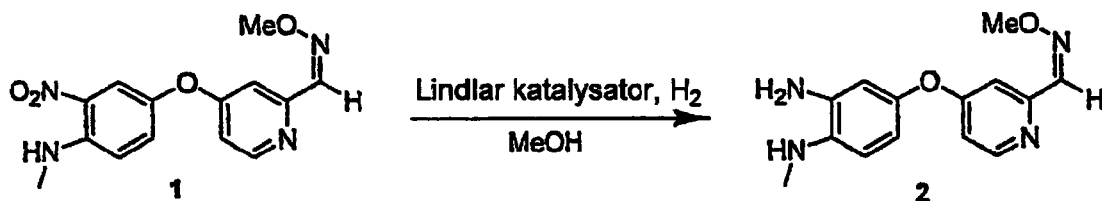
20 Syntese av O-metyloksimserier: 4-[1-metyl-2-(4-trifluorometylsulfanylfenylamino)-1H-
 benzoimidazol-5-yloksy]pyridine-2-karbaldehyd O-metyloksim

Trinn 1. Syntese av 4-(4-metylamino-3-nitrofenoksy)pyridine-2-karbaldehyd *O*-metyloksim



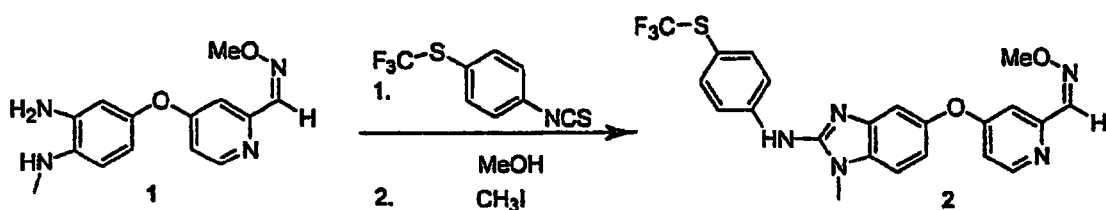
En 25 ml rundkolbe ble tilsatt en suspensjon av 1 (600 mg, 2,2 mmol),
 5 metoksylamin HCl (202 mg, 2,42 mmol) og pyridin (0,22 ml, 2,6 mmol) i etanol (9 ml).
 Den resulterende reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur over natten, og
 råproduktet ble konsentrert, absorbert på silikagél, og renset ved flashkromatografi
 (97:3 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), som ga 2 som et oransje, fast stoff. LCMS m/z 303,2 (MH^+), t_R =
 240 min.

10 Trinn 2. Syntese av 4-(3-amino-4-metylamino-4-nitrofenoksy)pyridin-2-karbaldehyd *O*-metyloksim



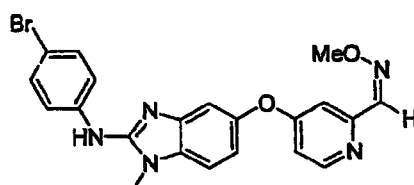
Et reaksjonsrør ble tilsatt en suspensjon av 1 (270 mg, 0,9 mmol og Lindlar
 katalysator (192 mg, 10 mol %) i metanol (5 ml), og ble så plassert på en Parr-ryster.
 15 Reaksjonsblandingen ble trykksatt med H_2 (60 psi) og bibeholdt i 1 time. Reaksjonen
 ble filtrert gjennom celite, og de gjenværende faste stoffene ble vasket med metanol. De
 kombinerte organiske fraksjonene ble konsentrert, og ga 2 som et brunt, halvfast stoff,
 som ble benyttet videre uten ytterligere rensing. LCMS m/z 273,3 (MH^+), t_R = 1,56 min.

Trinn 3. Syntese av 4-[1-metyl-2-(4-trifluorometylsulfanylfenylamino)-1H-
 20 benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karbaldehyd *O*-metyloksim



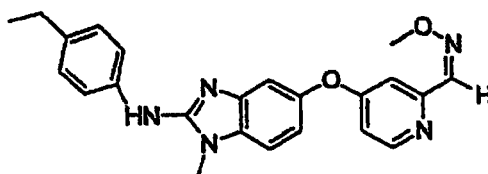
En 5 ml rundkolbe ble tilsatt 4-trifluorometyltiofenylisotiocyanat (24 mg, 0,1 mmol), diamin 1 (27 mg, 0,1 mmol) og MeOH (0,5 ml). Reaksjonsblandingen ble holdt ved romtemperatur over natten, hvorefter metyljodid (8 μ l, 0,13 mmol) ble tilsatt. Etter 16 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert og den resulterende resten ble rensset med reversfase HPLC. LCMS m/z 474,3 (MH^+), t_R = 2,42 min.

Eksempel 987



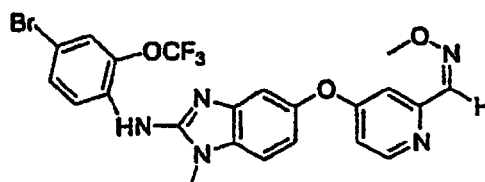
Syntetisert som beskrevet i eksempel 986, trinn 3 ved anvendelse av 4-bromfenylisotiocyanat. LCMS m/z 402,4 (MH^+), t_R = 2,15 min.

Eksempel 988

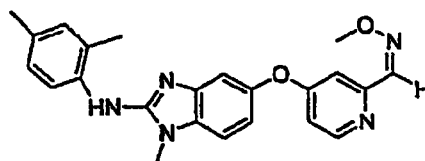


Syntetisert som beskrevet i eksempel 986, trinn 3 ved anvendelse av 4-etylphenylisotiocyanat. LCMS m/z 402,4 (MH^+), t_R = 2,15 min.

Eksempel 989



Syntetisert som beskrevet i eksempel 986, trinn 3 ved anvendelse av 4-brom-2-trifluorometoksyfenylisotiocyanat. LCMS m/z 536,2 (MH^+), t_R = 2,38 min.

Eksempel 990

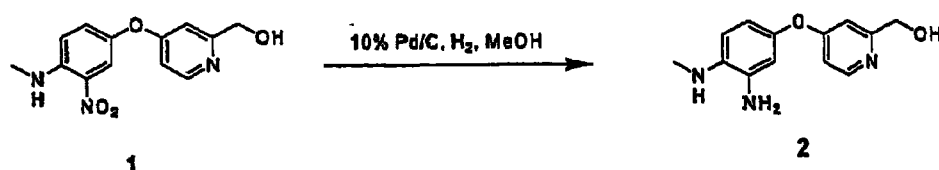
Syntetisert som beskrevet i eksempel 986, trinn 3 ved anvendelse av
 5 2,4-dimetylfenylisotiocyanat. LCMS m/z 402, (MH^+), t_R = 2,07 min.

Eksempel 991Syntese av benzylalkoholserier:

{4-[2-(4-klorofenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-yl}metanol

10

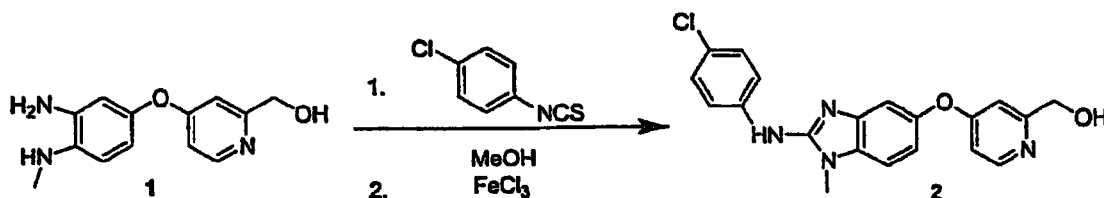
Trinn 1. Syntese av [4-(3-amino-4-metylaminofenoksy)pyridin-2-yl]metanol



En suspensjon av nitroanilin **1** (550 mg, 2,0 mmol) i metanol, ble oppslemmet med N_2 i 20 minutter, hvorefter 10 % Pd/C (106 mg, 0,1 mmol) ble tilsatt.

Reaksjonsblandingen ble tilsatt H_2 og bibeholdt under H_2 atmosfære over natten ved
 15 | romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble oppslemmet med N_2 og filtrert gjennom celite. De oppsamlete, faste stoffene ble vasket med EtOAc (3x50 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket ($MgSO_4$) og konsentrert, som ga **2**, som ble anvendt videre uten ytterligere rensing.

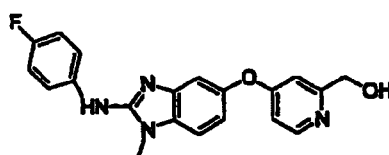
Trinn 2. Syntese av {4-[2-(4-klorofenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-
 20 yloksy]pyridin-2-yl}metanol



En 5 ml rundflaske ble tilsatt 4-klorfenylisotiocyanat (34 g, 0,2 mmol), diamin **1** (49 mg, 0,2 mmol) og MeOH (1 ml), og den resulterende reaksjonsblandingen ble holdt
 | ved romtemperatur over natten. Jernklorid (16 mg, 0,1 mmol) ble tilsatt, og den røde

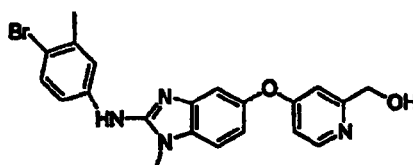
reaksjonsblandingen ble rørt over natten. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom EtOAc og vann, sjiktene ble separert, og den vandige fasen ble nøytralisert (pH 7) med mettet vandig Na_2CO_3 -løsning. Den vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltvann, tørket og konsentrert, som ga et
 5 brunt, fast stoff. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og den resulterende resten ble rensset på reversfase HPLC. LCMS m/z 381,3 (MH^+), $t_R = 2,27$ min.

Eksempel 992



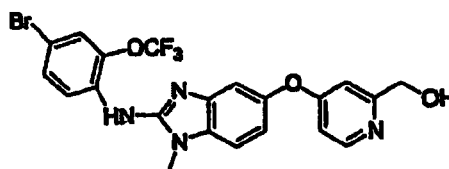
10 Syntetisert som beskrevet i eksempel 1058, trinn 2 ved anvendelse av 4-fluorofenylisotiocyanat. LCMS m/z 365,4 (MH^+), $t_R = 2,04$ min.

Eksempel 993



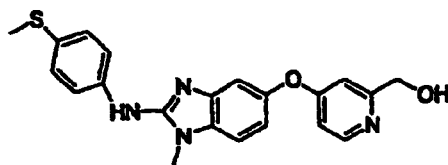
15 Syntetisert som beskrevet i eksempel 991, trinn 2 ved anvendelse av 4-brom-3-metylphenylisotiocyanat. LCMS m/z 439,3 (MH^+), $t_R = 2,79$ min.

Eksempel 994



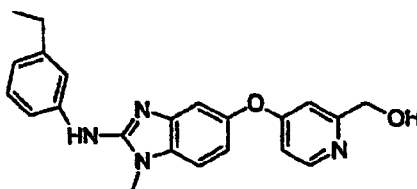
20 Syntetisert som beskrevet i eksempel 991, trinn 2 ved anvendelse av 4-brom-2-trifluorometoksyfenylisotiocyanat. LCMS m/z 511,3 (MH^+), $t_R = 3,08$ min.

226

Eksempel 995

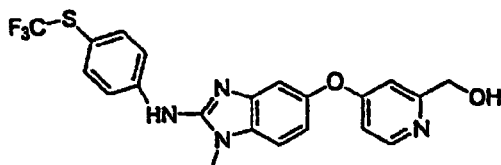
Syntetisert som beskrevet i eksempel 991, trinn 2 ved anvendelse av 4-metyltiofenylisotiocyanat. LCMS m/z 393,4 (MH^+), $t_R = 2,46$ min.

5

Eksempel 995

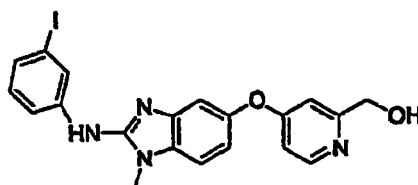
Syntetisert som beskrevet i eksempel 991, trinn 2 ved anvendelse av 3-etylphenylisotiocyanat. LCMS m/z 375,4 (MH^+), $t_R = 2,57$ min.

10

Eksempel 996

Syntetisert som beskrevet i eksempel 991, trinn 2 ved anvendelse av 4-trifluorometyltiofenylisotiocyanat. LCMS m/z 447,3 (MH^+), $t_R = 3,21$ min.

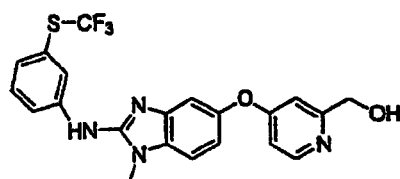
15

Eksempel 997

Syntetisert som beskrevet i eksempel 991, trinn 2 ved anvendelse av 3-jodfenylisotiocyanat. LCMS m/z 473,2 (MH^+), $t_R = 2,57$ min.

20

227

Eksempel 998

Syntetisert som beskrevet i eksempel 991, trinn 2 ved anvendelse av 3-trifluorometyltiofenylisotiocyanat. LCMS m/z 447,3 (MH^+), t_R = 3,08 min.

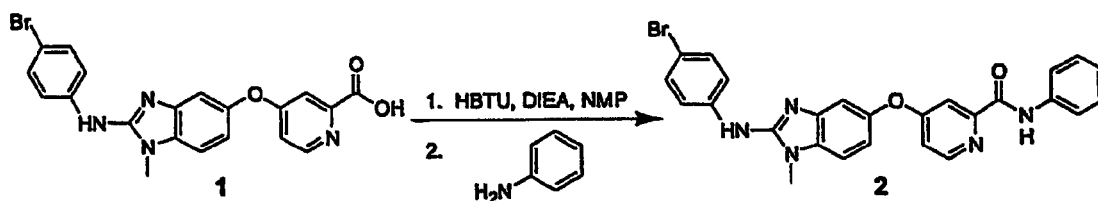
5

Eksempel 999

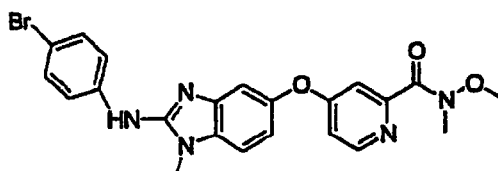
4-[2-(4-bromfenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksylsyre
fenylamid

Fremgangsmåte for syntese av anilidserier (4-Br og 3-iPr west-ends)

10 Syntese av 4-[2-(4-bromfenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksylsyre fenylamid



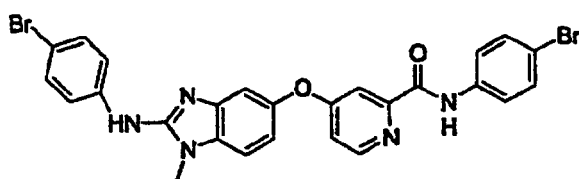
15 En suspensjon av 1 (44 mg, 0,1 mmol), HBTU (46 mg, 0,12 mmol) og DIEA (43 μ l, 0,25 mmol) i NMP (0,5 ml), ble rystet i 30 minutter ved romtemperatur. Anilin ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble rystet over natten. Råproduktet ble renset på reversfase HPLC. LCMS m/z 515,2 (MH^+), t_R = 2,75 min.

Eksempel 1000

20

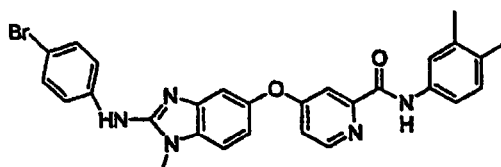
Syntetisert som beskrevet i eksempel 999 ved anvendelse av *N*, *O*-dimetylhydroksylamin HCl. LCMS m/z 483,3 (MH^+), t_R = 2,07 min.

228

Eksempel 1001

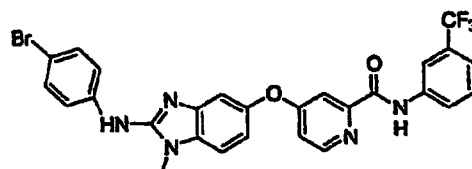
Syntetisert som beskrevet i eksempel 999 ved anvendelse av 4-bromoanilin.
LCMS m/z 594,0 (MH^+), t_R = 5,39 min.

5

Eksempel 1002

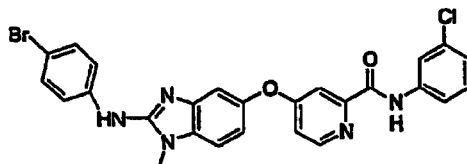
Syntetisert som beskrevet i eksempel 999 ved anvendelse av 3,4-dimetylanilin.
LCMS m/z 543,2 (MH^+), t_R = 5,39 min.

10

Eksempel 1003

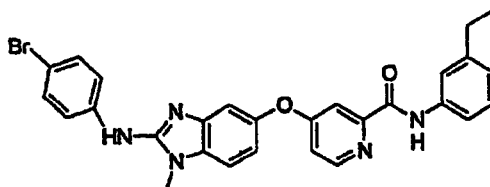
Syntetisert som beskrevet i eksempel 999 ved anvendelse av
3-trifluorometylanilin. LCMS m/z 583,1 (MH^+), t_R = 3,12 min.

15

Eksempel 1004

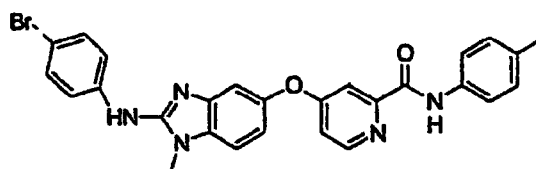
Syntetisert som beskrevet i eksempel 999 ved anvendelse av
3-kloroanilin. LCMS m/z 550,1 (MH^+), t_R = 5,28 min.

229

Eksempel 1005

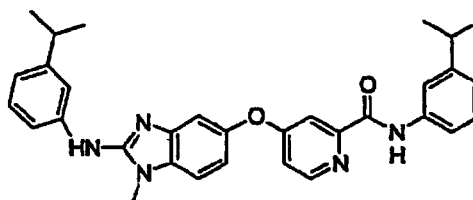
Syntetisert som beskrevet i eksempel 999 ved anvendelse av 3-etylanilin. LCMS m/z 543,2 (MH^+), t_R = 3,16 min.

5

Eksempel 1006

Syntetisert som beskrevet i eksempel 1067 ved anvendelse av 4-metylanilin. LCMS m/z 529,2 (MH^+), t_R = 5,15 min.

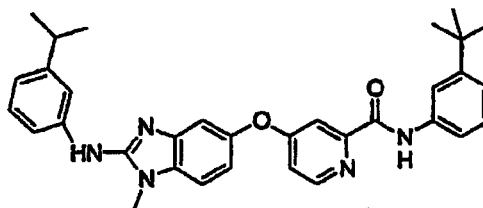
10

Eksempel 1007

15

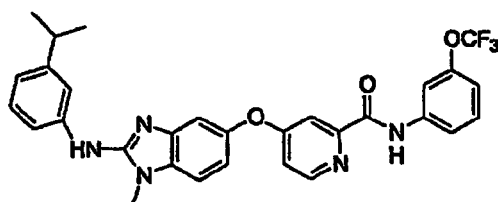
Syntetisert som beskrevet i eksempel 999 ved anvendelse av 3-isopropylanilin. LCMS m/z 520,3 (MH^+), t_R = 5,98 min.

20

Eksempel 1008

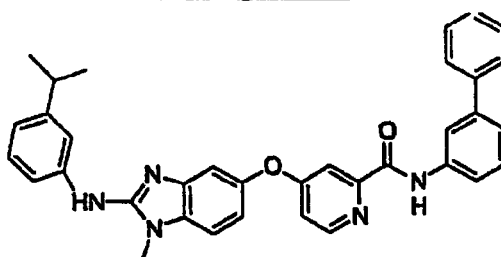
Syntetisert som beskrevet i eksempel 999 ved anvendelse av 3-tert-butylanilin. LCMS m/z 534,3 (MH^+), t_R = 3,32 min.

230

Eksempel 1009

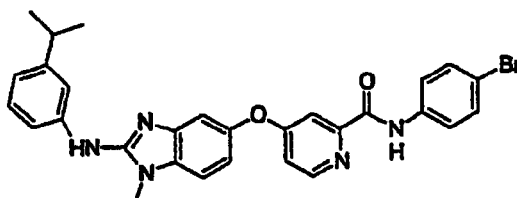
Syntetisert som beskrevet i eksempel 999 ved anvendelse av 3-trifluorometoksyanilin. LCMS m/z 562,2 (MH^+), t_R = 3,15 min.

5

Eksempel 1010

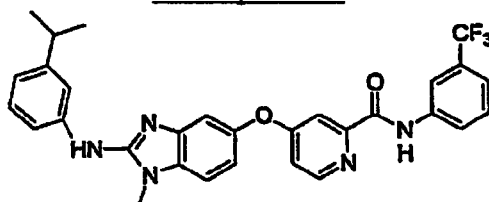
Syntetisert som beskrevet i eksempel 999 ved anvendelse av 3-bifenylamin. LCMS m/z 554,3 (MH^+), t_R = 3,28 min.

10

Eksempel 1011

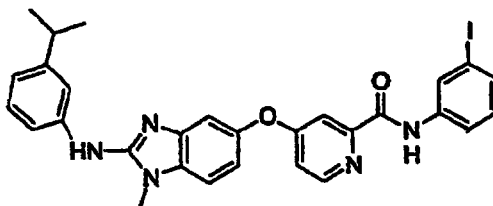
Syntetisert som beskrevet i eksempel 999 ved anvendelse av 4-bromanilin. LCMS m/z 557,2 (MH^+), t_R = 5,65 min.

15

Eksempel 1012

Syntetisert som beskrevet i eksempel 999 ved anvendelse av 3-trifluorometylanilin. LCMS m/z 546,3 (MH^+), t_R = 5,74 min.

231

Eksempel 1013

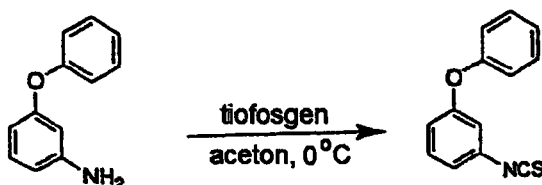
Syntetisert som beskrevet i eksempel 999 ved anvendelse av 3-jodanilin. LCMS m/z 604,2 (MH^+), t_R = 5,81 min.

5

Eksempel 1014

4-[1 metyl-2-(3-fenoksyfenylamino)-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksylysyre metylamid

Trinn 1. Syntese av 3-fenoksyfenylisotiocyanat

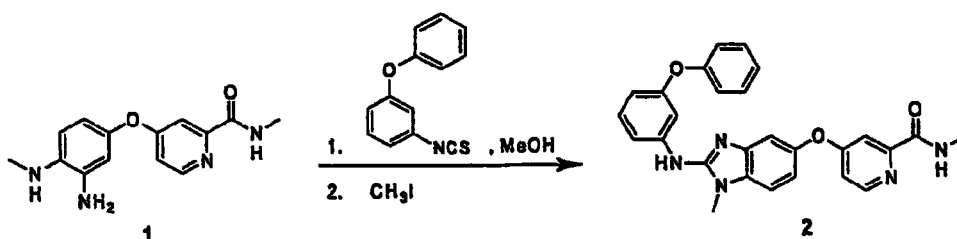


10

Til en rørt løsning av 3-fenoksyanilin (185 mg, 1,0 mmol) i aceton (4,0 ml) ved 0 °C, ble det tilsatt tiofosgen (0,23 ml, 3,0 mmol), og den resulterende reaksjonsblandingen ble værende i 30 minutter. Reaksjonen ble bestemt å være fullstendig ved TLC (4:1 heksan:EtOAc). Reaksjonsblandingen ble konsentrert, azeotropisk destillert med toluen og tatt med uten ytterligere rensing.

15

Trinn 2. Syntese av 4-[1 metyl-2-(3-fenoksyfenylamino)-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksylysyre metylamid

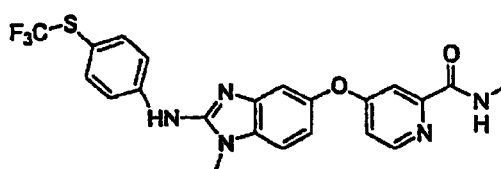


20

Et 1 dram medisinglass ble tilsatt en løsning av 3-fenoksyfenylisotiocyanat (23 mg, 0,1 mmol), diamin 1 (27 mg, 0,1 mmol) og MeOH (0,5 ml), og reaksjonsblandingen ble rystet ved romtemperatur over natten. Metyljodid (8 μ l, 0,13

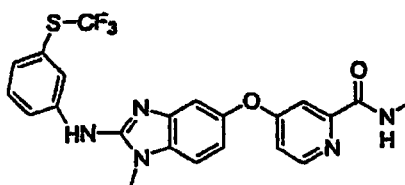
mmol) ble tilsatt og blandingen ble rystet over natten. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og den resulterende resten ble renset på reversfase HPLC. LCMS m/z 466,3 (MH^+), $t_R = 2,40$ min.

5

Eksempel 1015

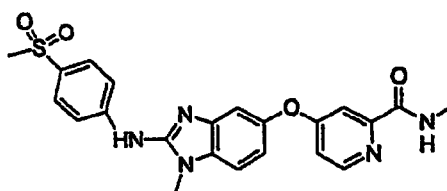
Syntetisert som beskrevet i eksempel 1014, trinn 2 ved anvendelse av 4-trifluorometyltiofenylisotiocyanat. LCMS m/z 474,5 (MH^+), $t_R = 3,76$ min.

10

Eksempel 1016

Syntetisert som beskrevet i eksempel 1014, trinn 2 ved anvendelse av 3-trifluorometyltiofenylisotiocyanat. LCMS m/z 474,5 (MH^+), $t_R = 3,65$ min.

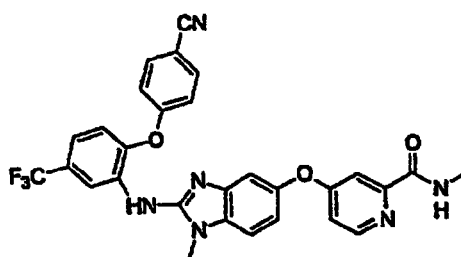
15

Eksempel 1017

Syntetisert som beskrevet i eksempel 1014, trinn 2 ved anvendelse av 4-1-isotiocyanat-4-metansulfonylbenzen, fremstilt som i trinn 1.

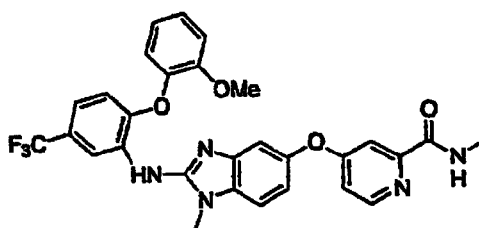
20 LCMS m/z 452,5 (MH^+), $t_R = 2,86$ min.

233

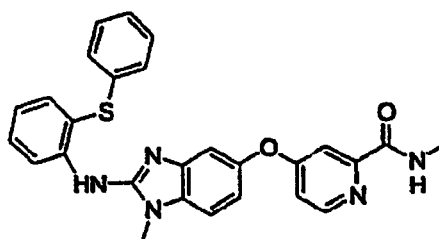
Eksempel 1018

Syntetisert som beskrevet i eksempel 1014, trinn 2 ved anvendelse av 4-(2-isotiocyanat-4-trifluorometylfenoksy)benzonitril, fremstilt som i trinn 1.

- 5 LCMS m/z 559,6 (MH^+), t_R = 4,22 min.

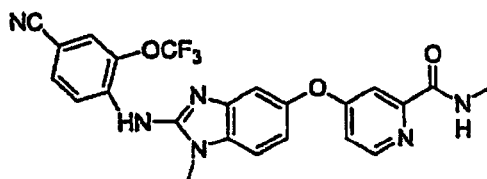
Eksempel 1019

- Syntetisert som beskrevet i eksempel 1014, trinn 2 ved anvendelse av
 10 2-(2-metoksyfenoksy)-5-trifluorometylfenylisotiocyanat, fremstilt som i trinn 1.
 LCMS m/z 564,6 (MH^+), t_R = 4,42 min.

Eksempel 1020

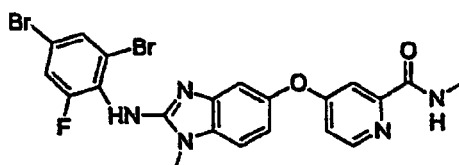
- 15 Syntetisert som beskrevet i eksempel 1014, trinn 2 ved anvendelse av
 2-fenylsulfanylfenylisotiocyanat, fremstilt som i trinn 1.
 LCMS m/z 482,5 (MH^+), t_R = 3,85 min.

234

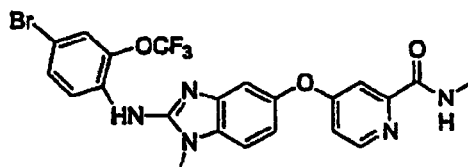
Eksempel 1021

Syntetisert som beskrevet i eksempel 1014, trinn 2 ved anvendelse av 4-isotiocyanat-3-trifluorometoksybenzonitril, fremstilt som i trinn 1.

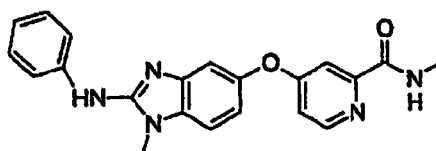
5 LCMS m/z 483,4 (MH^+), t_R = 2,35 min.

Eksempel 1022

Syntetisert som beskrevet i eksempel 1014, trinn 2 ved anvendelse av
10 2,4-dibrom-6-fluorofenylisotiocyanat. LCMS m/z 550,3 (MH^+), t_R = 3,50 min.

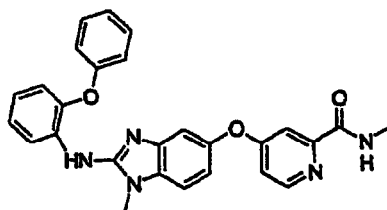
Eksempel 1023

Syntetisert som beskrevet i eksempel 1014, trinn 2 ved anvendelse av
15 4-brom-2-trifluorometoksyfenylisotiocyanat. LCMS m/z 537,3 (MH^+), t_R = 3,89 min.

Eksempel 1024

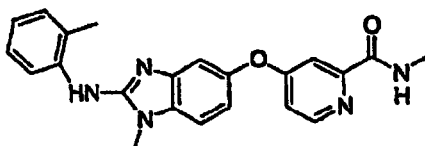
Syntetisert som beskrevet i eksempel 1014, trinn 2 ved anvendelse av
20 fenylisotiocyanat. LCMS m/z 374,5 (MH^+), t_R = 2,84 min.

235

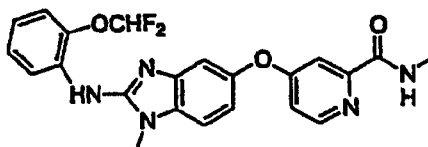
Eksempel 1025

Syntetisert som beskrevet i eksempel 1014, trinn 2 ved anvendelse av 2-fenoksyfenylisotiocyanat, fremstilt som i trinn 1.

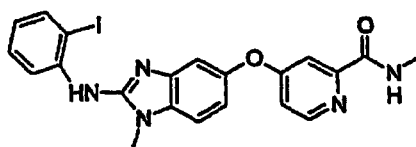
5 LCMS m/z 466,5 (MH^+), t_R = 2,37 min.

Eksempel 1026

Syntetisert som beskrevet i eksempel 1014, trinn 2 ved anvendelse av
10 2-metylfenylisotiocyanat. LCMS m/z 388,5 (MH^+), t_R = 2,99 min.

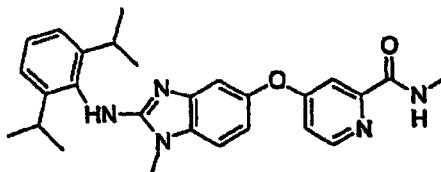
Eksempel 1027

Syntetisert som beskrevet i eksempel 1014, trinn 2 ved anvendelse av
15 2-difluorometoksyfenylisotiocyanat. LCMS m/z 440,5 (MH^+), t_R = 3,13 min.

Eksempel 1028

Syntetisert som beskrevet i eksempel 1014, trinn 2 ved anvendelse av
20 2-jodofenylisotiocyanat. LCMS m/z 500,4 (MH^+), t_R = 2,07 min.

236

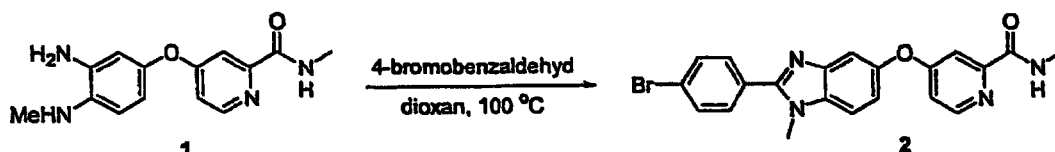
Eksempel 1029

Syntetisert som beskrevet i eksempel 1014, trinn 2 ved anvendelse av 2,6-diisopropylfenylisotiocyanat. LCMS m/z 430,5 (MH^+), t_R = 2,27 min.

5

Eksempel 1030

4-[2-(4-bromfenyl)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksylsyre metylamid

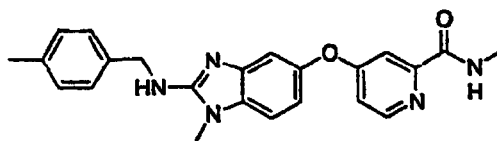


En blanding av diamin 1 (137 mg, 0,36 mmol) og 4-brombenzaldehyd (66 mg, 0,50 mmol) i tørr dioksan (2 ml), ble varmet til 100 °C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, og ble så konsentrert. Den resulterende resten ble rensert ved reversfase HPLC, som ga 2 som TFA-saltet: LCMS m/z 437,1, t_R = 2,16 min.

15

Eksempel 1031

4-[1-metyl-2-(4-metylbenzylamino)-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksylsyre metylamid



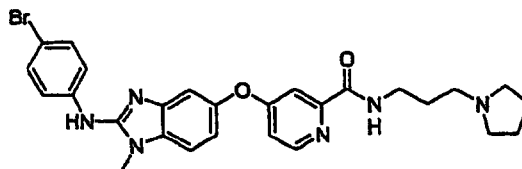
Fremstilt som i eksempel 120b ved anvendelse av 4-metylbenzyltioisocyanat:
LCMS m/z 402,2 (MH^+), t_R = 1,91 min.

20

237

Eksempel 1032

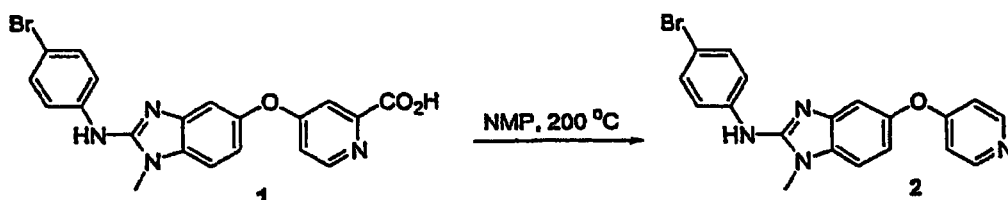
4-[2-(4-bromfenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksylsyre
(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)amid



- 5 Fremstilt som i eksempel 371 ved anvendelse av
amido-1-(3-aminopropyl)pyrrolidin: LCMS m/z 549,5, t_R = 2,97 min.

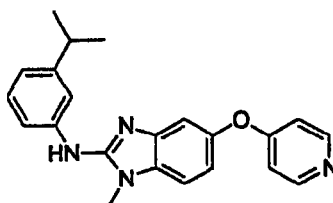
Eksempel 1033

(4-bromfenylamino)-[1-metyl-5-(pyridin-4-yloksy)-1H-benzoimidazol-2-yl]amin



10

En løsning av syre 1 (44 mg, 0,1 mmol) i tørr NMP (1 ml) ble oppvarmet til
200 °C i 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, og den urene
reaksjonsblandingen ble direkte renset på reversfase HPLC, som ga 2 som et TFA-salt:
 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H),
15 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,32
(d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,26 (dd; J = 2,2, 8,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H);
LCMS m/z 395,0 (MH^+), t_R = 1,48 min.

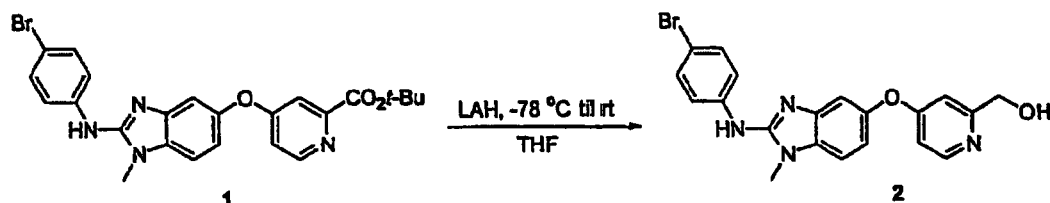
Eksempel 1034

20

LCMS m/z 359,3 (MH^+), t_R = 1,91 min.

Eksempel 1035

{4-[2-(4-bromfenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-yl}metanol



En suspensjon av *t*-butylester **1** (496 mg, 1,0 mmol) i tørr THF (3 ml), ble tilsatt
5 til en rørt suspensjon av LAH (61 mg, 1,6 mmol) i tørr THF (2 ml) ved -78 °C.

Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur over 3 timer. Etter at reaksjonen
var bedømt å være fullstendig ved LCMS, ble vann (30 µl, 1,7 mmol) og NaF (270 mg,
6,4 mmol) tilsatt, og den resulterende blandingen ble kraftig rørt ved romtemperatur
over natten. Den urene blandingen ble filtrert gjennom celite og de gjenværende faste
10 stoffene ble rensset med EtOAc. De kombinerte organiske fraksjonene ble konsentrert,
og en del av den resulterende resten ble rensset ved reversfase HPLC, som ga alkoholen
2 som et TFA-salt:

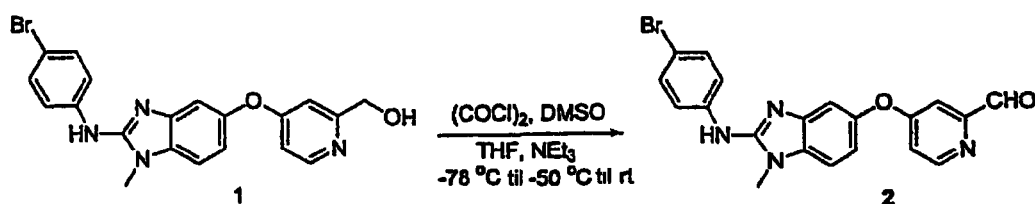
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H),
7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,28 (dd, *J* = 22, 8,5
15 Hz, 1H), 4,86 (app s, 2H), 3,87 (s, 3H);
LCMS *m/z* 425,1, *t_R* = 1,49 min.

Eksempel 1036

20 (4-bromfenyl)-[1-metyl-5-(2-metylaminometyl-pyridin-4-yloksy)-1H-benzoimidazol-2-yl]amin

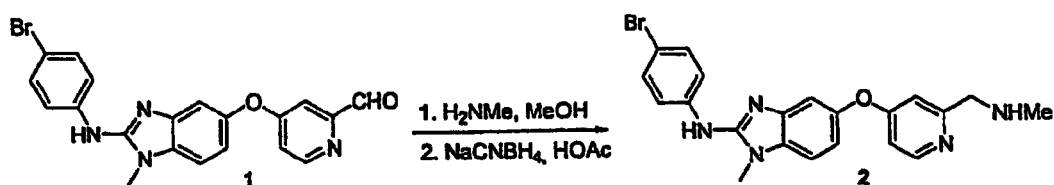
Generell fremstilling av benzylaminer

25 Trinn 1. 4-[2-(4-bromfenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-
2-karboksaldehyd



Tørr DMSO (0,1 ml, 1,4 mmol) ble tilsatt til en løsning av oksalyklorid (0,11 ml, 1,3 mmol) i tørr THF (2 ml) ved -78 °C, og den resulterende løsningen ble holdt ved -78 °C i 30 minutter. En løsning av alkohol 1 i tørr THF (2 ml) ble så tilsatt, og den resulterende reaksjonsblandingen ble holdt ved -78 °C i 30 minutter, deretter ved 5 -50 °C i 45 minutter. Trietylamin (0,5 ml, 3,6 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble varmet til romtemperatur i løpet av 1 time. Reaksjonen ble stoppet med vann og fordelt med EtOAc. Sjiktene ble separert og den vandige delen ble ekstrahert med EtOAc (x3). De kombinerte, organiske fasene ble vasket med saltvann, tørket (MgSO₄) og konsentrert. Den resulterende resten ble tatt med videre uten ytterligere rensing.

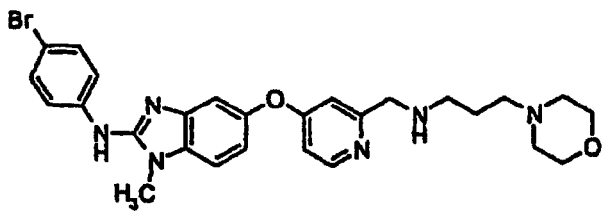
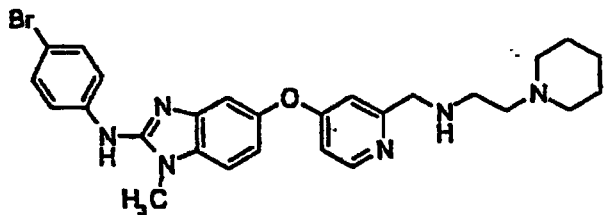
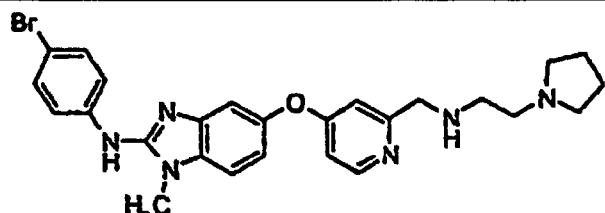
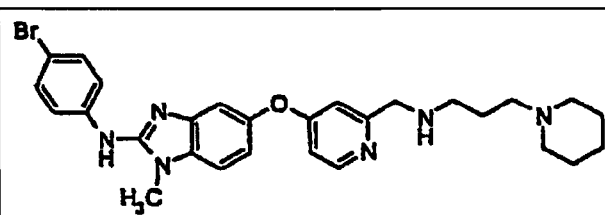
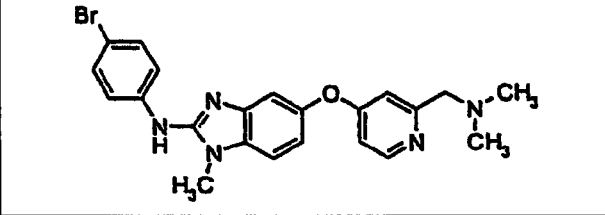
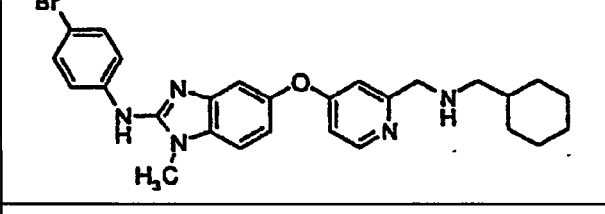
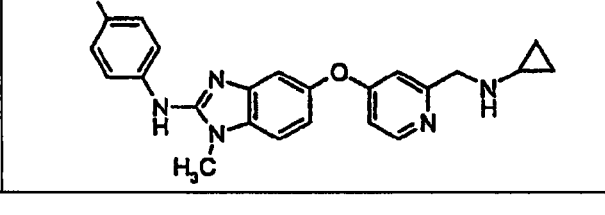
10 Trinn 2. (4-bromfenyl)-[1-metyl-5-(2-metylaminometylpyridin-4-yloksy)-1H-benzimidazol-2-yl]amin



Metylamin (0,3 ml, 0,6 mmol, 2,0 M i MeOH) ble tilsatt til en løsning av 15 aldehyd 1 i MeOH (1 ml), og reaksjonsblandingen ble holdt ved romtemperatur i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble surgjort ved tilsetning av eddiksyre (pH 3-4), og et overskudd av NaBH₃CN ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble bibeholdt i 2 dager, og så konsentrert. Den urene reaksjonsblandingen ble løst i EtOAc og fordelt med vandig, mettet NaHCO₃-løsning. Sjiktene ble separert, og den vandige fasen ble ekstrahert med 20 EtOAc (x3). De kombinerte organiske fraksjonene ble vasket med saltvann, tørket (MgSO₄) og konsentrert. Den resulterende resten ble enset med reversfase HPLC, som ga *N*-metylamin 2 som et TFA-salt:

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (dd, *J* = 2,2, 9,4 Hz, 1H), 25 7,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,2, 1H), 6,90 (dd, *J* = 2,2, 5,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,76 (s, 3H);

LCMS *m/z* 438,5 (MH⁺), *t_R* = 1,85 min.

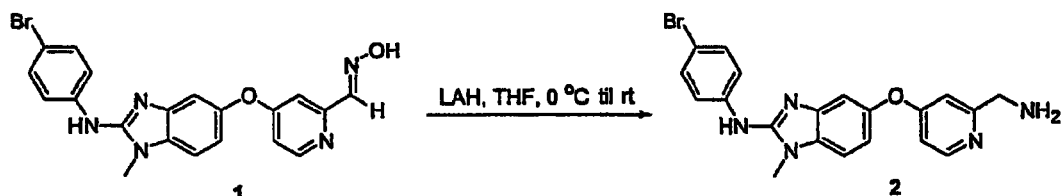
Eksempel	Struktur	LCMS (MH ⁺) <i>m/z</i>	TID <i>t_R</i> (min)
1043		552,2	1,84
1044		536,4	1,80
1045		522,3	1,76
1046		550,4	1,80
1047		452,3	2,70*
1048		521,4	3,63*
1049		465,3	2,75*

Eksempel	Struktur	LCMS (MH ⁺) <i>m/z</i>	TID <i>t_R</i> (min)
1050		467,3	2,86*
1051		494,2	1,82
1052		497,2	2,04

Eksempel 1053

[5-(2-aminometylpyridin-4-yloksy)-1-metyl-1H-benzoimidazol-2-yl]-(4-bromfenyl)amin

5

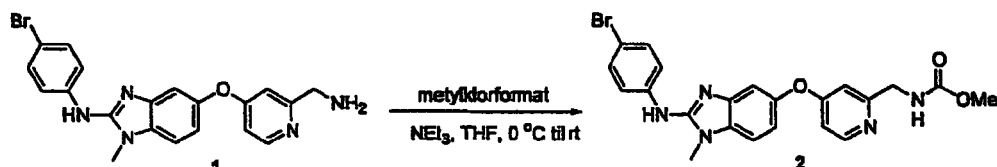


LAH (98 mg, 2,5 mmol) ble tilsatt porsjonsvis til en rørt løsning av oksim **1** (225 mg, 0,5 mmol) i tørr THF (3 ml) ved 0 °C. Etter tilsetning ble kjølebadet fjernet og reaksjonsblandingen ble varmet til romtemperatur over natten. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av vann (0,1 ml), 10 % (vekt/vekt) vandig NaOH-løsning (0,1 ml), og vann (0,3 ml). Den resulterende slurry ble rørt ved romtemperatur i 1 time og filtrert gjennom celite. De gjenværende faste stoffene ble rensset med EtOAc og de organiske fraksjonene ble kombinert og konsentrert. Den urene resten ble rensset med reversfase HPLC, som ga benzylamin **2** som et TFA-salt: LCMS *m/z* 424,1 (MH⁺), *t_R* = 1,87 min.

243

Eksempel 1054

{4-[2-(4-bromfenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-ylmetyl]karbaminsyre metylester

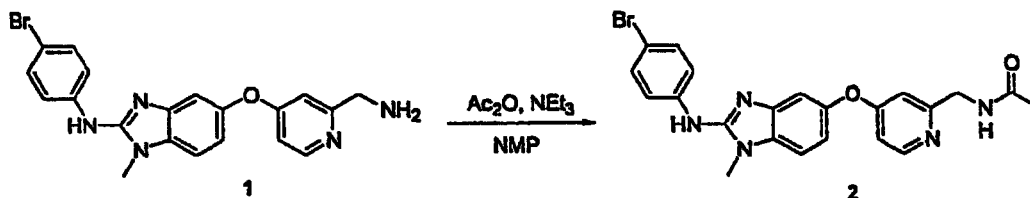


5 Metylklorformat (6 μ l, 0,08 mmol) ble tilsatt til en løsning av benzylamin 1 (21 mg, 0,05 mmol) og trietylamin (69 μ l, 0,5 mmol) i tørr THF (1 ml) ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble holdt ved 0 °C i 20 minutter, og så ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og renset ved reversfase HPLC, som ga metylkarbamat 2 som et TFA-salt: LCMS m/z 482,2 (MH^+), t_R = 1,96 min.

10

Eksempel 1055

N-{4-[2-(4-bromfenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-ylmetyl}acetamid



15 Til en løsning av benzylamin 1 (17 mg, 0,04 mmol) i tørr NMP (2 ml), ble det tilsatt trietylamin (0,06 ml, 0,4 mmol) og eddiksyreanhydrid (0,04 ml, 0,4 mmol). Den resulterende reaksjonsblandingen ble holdt ved romtemperatur over natten, og renset direkte ved reversfase HPLC, som ga acetamid 2 som et TFA-salt: LCMS m/z 466,3 (MH^+), t_R = 1,78 min.

20

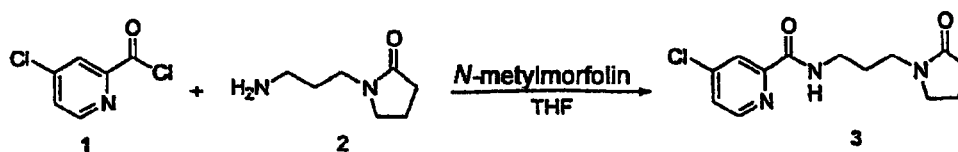
Eksempel 1056

4-[2-(3-etylphenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksylsyre [3-(2-oksopyrrolidinyl)propyl]amid

25

Generell fremstilling av N-(3-aminopropyl)pyrrolidinonamider

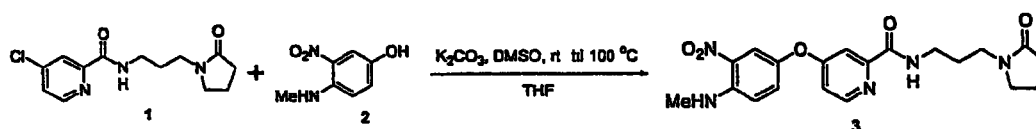
Trinn 1. 4-kloropyridin-2-karboksylysyre [3-(2-oksopyrrolidin-1-yl)propyl]amid



Syreklorid 1 (2,12 g, 10 mmol) ble behandlet med N-metylmorfolin (4,5 ml, 41 mmol) og N-(3-aminopropyl)pyrrolidinon 2 (1,6 ml, 11 mmol) i tørr THF (40 ml).

- Reaksjonsblandingen ble holdt over natten og konsentrert. Resten ble løst i EtOAc og fordelt med vann. Den vandige delen ble ekstrahert med EtOAc (x3) og de kombinerte organiske fasene ble vasket med saltvann, tørket (MgSO₄) og konsentrert. Den urene resten ble rensert ved Kugelrohr destillasjon (0,5 mm Hg, 170-200 °C), som ga 3.

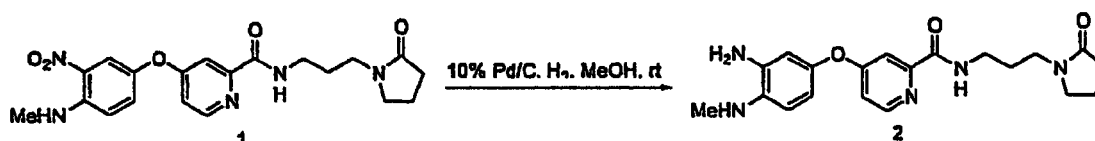
Trinn 2. 4-(4-metylamino-3-nitrofenoksy)pyridin-2-karboksylysyre [3-(2-oksopyrrolidinyl)propyl]amid



15

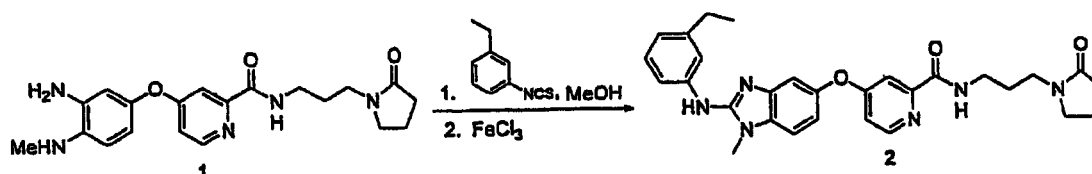
Fremstilt som eksempel 120b med passende substitusjoner. Amid 3 kan renses ved flashkromatografi (95:5, CH₂Cl₂-MeOH). Kan også renses ytterligere ved rekrystallisering fra MeCN.

Trinn 3. 4-(3-amino-4-metylamino fenoksy)pyridin-2-karboksylysyre [3-(2-oksopyrrolidinyl)propyl]amid



Fremstilt som eksempel 120b.

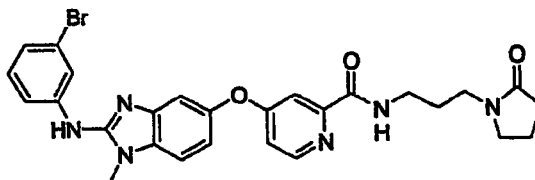
Trinn 4. 4-[2-(3-etylphenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-yloksy]pyridin-2-karboksylysyre [3-(2-oksopyrrolidinyl)propyl]amid



245

Fremstilt som eksempel 120b, som ga benzimidazol **2** som et TFA-salt:
LCMS m/z 513,3 (MH^+), $t_R = 2,22$ min.

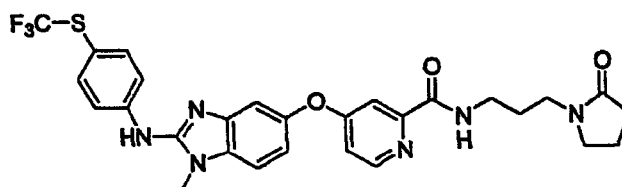
Eksempel 1057



5

Fremstilt som eksempel 1056: LCMS m/z 563,2 (MH^+), $t_R = 2,15$ min.

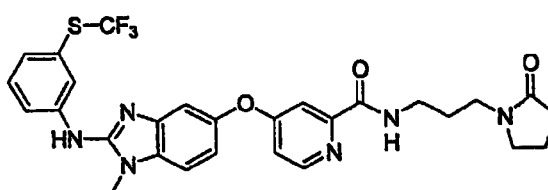
Eksempel 1058



10

Fremstilt som eksempel 1056: LCMS m/z 585,3 (MH^+), $t_R = 2,55$ min.

Eksempel 1059



Fremstilt som eksempel 1056: LCMS m/z 563,2 (MH^+), $t_R = 2,50$ min.

15

De følgende ytterligere forbindelsene ble fremstilt ved å følge fremgangsmåtene til de angitte eksemplene:

20

Tabell 15

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
1060		N-metyl-4-[(2-{{3-(2-metylpyridin-4-yl)fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	451,5	702
1061		N-metyl-4-[(1-metyl-6-(metyloksy)-2-{{3-(2-metylpyridin-4-yl)fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	495,6	702
1062		N-metyl-4-[[2-({3-[3-(trifluorometyl)pyridin-4-yl]fenyl}amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]pyridin-2-karboksamid	505,5	702
1063		N-metyl-4-[[1-metyl-6-(metyloksy)-2-({3-[3-(trifluorometyl)pyridin-4-yl]fenyl}amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-pyridin-2-karboksamid	549,5	702
1064		4-[(2-{{3-(2-fluoropyridin-4-yl)fenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	455,5	702
1065		4-[[2-{{3-(2-fluoropyridin-4-yl)fenyl}amino}-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	499,5	702
1066		4-[(2-{{3-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-metylfenyl}amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	469,5	702
1067		4-[[2-({3-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-[(trifluorometyl)oksy]fenyl}amino)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	539,5	702

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
1068		4-[(2-{{3-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-metylphenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-hydroksyetyl)pyridin-2-karboksamid	513,5	483
1069		4-[(2-{{3-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-metylphenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[3-(2-okso pyrrolidin-1-yl)-propyl]pyridin-2-karboksamid	594,7	483
1070		N-[2-(dimetylamino)etyl]-4-[(2-{{3-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-metylphenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	540,6	483
1071		4-[(2-{{3-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-metylphenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-morfolin-4-yletyl)pyridin-2-karboksamid	582,6	483
1072		4-[(2-{{3-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-metylphenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2,2,2-trifluoroetyl)pyridin-2-karboksamid	551,5	483
1073		4-[(2-{{3-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-metylphenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-piperazin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	581,7	483
1074		N-[2-(asetylamino)etyl]-4-[(2-{{3-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-metylphenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]pyridin-2-karboksamid	554,6	483
1075		4-[(2-{{3-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-metylphenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-(2-piperidin-1-yletyl)pyridin-2-karboksamid	580,7	483

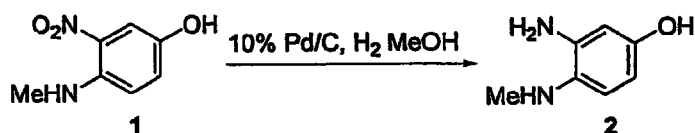
Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
1076		4-[(2-{{3-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-metylphenyl}amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-[1-(1-metyletyl)azetidin-3-yl]-pyridin-2-karboksamid	566,7	636
1077		4-[(2-{{3-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-metyloksy}fenyl}metyl)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	498,5	636
1078		N-metyl-4-((1-metyl-2-{{4-metylphenyl}metyl}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-pyridin-2-karboksamid	387,5	636
1079		N-metyl-4-((1-metyl-2-{{4-(metyloksy)fenyl}metyl}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-pyridin-2-karboksamid	403,5	636
1080		N-metyl-4-((1-metyl-2-{{4-(1-metyletyl)fenyl}metyl}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-pyridin-2-karboksamid	415,5	636
1081		N-metyl-4-{{1-metyl-2-{{4-((trifluorometyl)oksy)fenyl}-metyl}-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy}pyridin-2-karboksamid	457,4	636
1082		4-({2-{{4-(2-klorfenyl)metyl}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	407,9	636

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som 1 eks
1083		N-metyl-4-[(1-metyl-2-{[4-(trifluorometyl)fenyl]metyl}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	441,4	636
1084		4-{[2-{[3-(1,1-dimetyletyl)fenyl]amino}-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	460,5	703
1085		N-metyl-4-{[1-metyl-2-{[3-(1-metyletyl)fenyl]amino}-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}pyridin-2-karboksamid	446,5	703
1086		N-metyl-4-[(2-{[3-(1-metyletyl)fenyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-pyridin-2-karboksamid	402,5	1
1087		4-[(2-{[4-(1,1-dimetyletyl)-3-(2-fluoropyridin-4-yl)fenyl]-amino}-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	525,6	702
1088		4-{[2-{[4-(1,1-dimetyletyl)-3-(2-fluoropyridin-4-yl)fenyl]amino}-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid	555,6	702
1089		4-[(2-{[4-(1,1-dimetyletyl)-3-(2-fluoropyridin-4-yl)fenyl]-amino}-1H-benzimidazol-5-yl)oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	511,6	702

Eks.	Struktur	Navn	MH+	Syntetisert som i eks
1090		4-[[2-[[3-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-metylfenyl]amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	513,5	702
1091		4-[[2-[[3-(2,6-dimetylpyridin-4-yl)fenyl]amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	479,6	702
1092		4-[[2-[[3-(2,6-dimetylpyridin-4-yl)fenyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	465,5	702
1093		4-[[2-[[3-(2,6-dimetylpyridin-4-yl)fenyl]amino]-1-metyl-6-(metyloksy)-1H-benzimidazol-5-yl]oksy]-N-metylpyridin-2-karboksamid	509,6	702
1094a		N-metyl-4-((1-metyl-2-[(4-metyl-3-tien-2-yl)fenyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-pyridin-2-karboksamid	470,6	702
1094b		N-metyl-4-((1-metyl-2-[(3-tien-3-yl)fenyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yl)oksy)-pyridin-2-karboksamid	456,5	702

Generell fremstilling av fenoliske benzimidazoler

5 3-amino-4-metylaminofenol

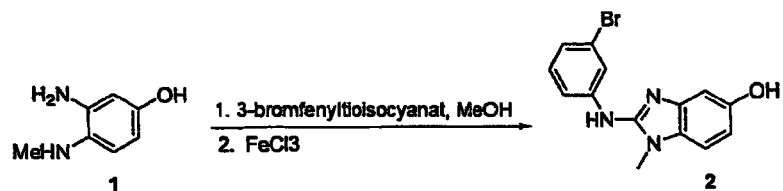


Diamin 2 fremstilt som eksempel 120b fra nitroanilin 1.

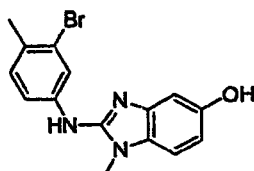
251

Eksempel 1095

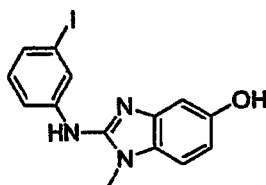
2-(3-bromfenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol-5-ol



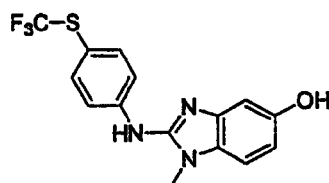
Benzimidazol 2 ble fremstilt som eksempel 120b:

5 LCMS m/z 318,1 (MH^+), t_R = 2,07 min.Eksempel 1096LCMS m/z 332,1 (MH^+), t_R = 2,22 min.

10

Eksempel 1097LCMS m/z 366,1 (MH^+), t_R = 2,13 min.

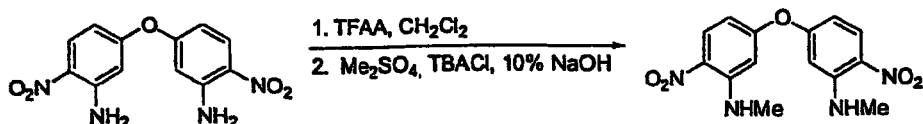
15

Eksempel 1098LCMS m/z 340,2 (MH^+), t_R = 2,39 min.

252

Eksempel 1099Fremstilling av symmetriske bis-benzimidazoler

Trinn 1. 4,4'-dimetylamino-3,3'-dinitrodifenyleter



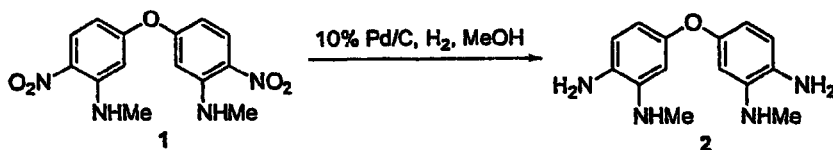
5

Difenyleter **2** ble fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 120b:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (br, s, 2H), 7,75 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 7,29 (app d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 3,05 (d, $J = 5,2$ Hz, 6H).

10

Trinn 2. 4,4'-dimetylamino-3,3'-diaminodifenyleter

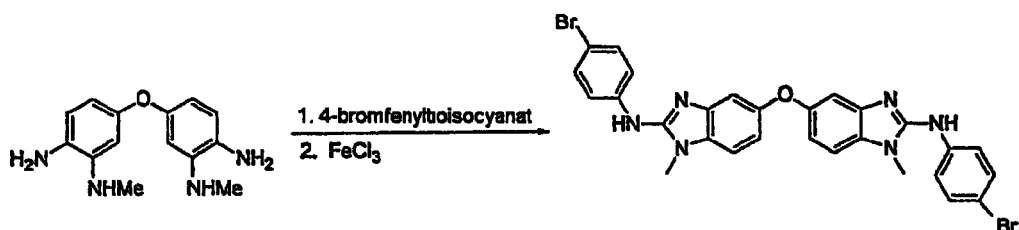
Tetramin **2** ble fremstilt som eksempel 120b:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,47 (dd, $J = 2,8, 8,5$ Hz, 2H), 6,41 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 3,40 (br s, 4H), 3,06 (br s, 2H), 2,84 (d, $J = 5,5$ Hz, 6H).

15

Eksempel 1100

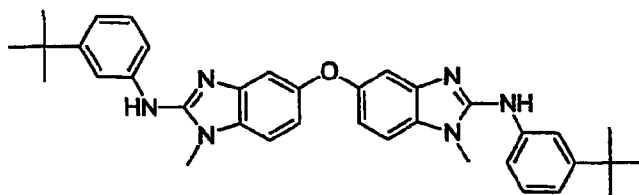
Bis-5-[2-(3-bromfenylamino)-1-metyl-1H-benzoimidazol]eter



20

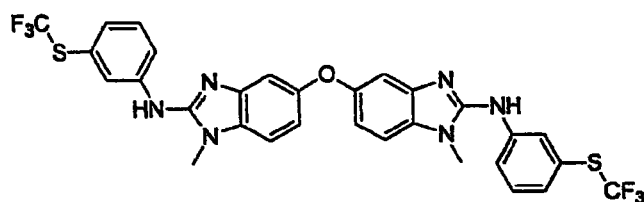
Fremstilt som eksempel 120b: LCMS m/z 617,1 (MH^+), $t_R = 2,27$ min.

253

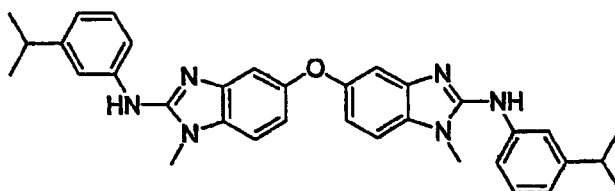
Eksempel 1101

Fremstilt som eksempel 120b: LCMS m/z 573,4 (MH^+), t_R = 2,78 min.

5

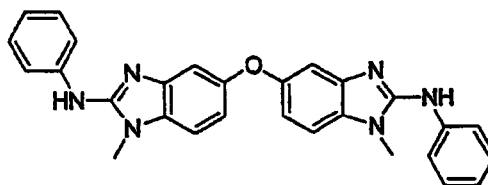
Eksempel 1102

Fremstilt som eksempel 120b: LCMS m/z 661,2 (MH^+), t_R = 2,83 min.

Eksempel 1103

10

Fremstilt som eksempel 120b: LCMS m/z 545,4 (MH^+), t_R = 2,73 min.

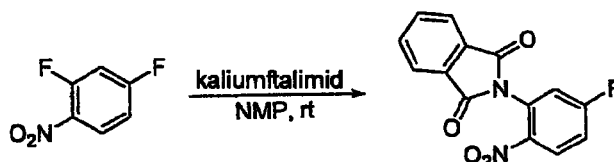
Eksempel 1104

15

Fremstilt som eksempel 120b: LCMS m/z 461,3 (MH^+), t_R = 1,98 min.

Eksempel 1105Fremstilling av benzoderivater

2-(N-ftalimido)-4-fluoronitrobenzen



5

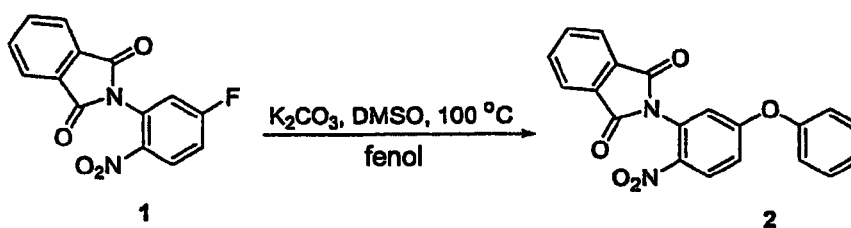
En suspensjon av 2,4 difluoronitrobenzen (15,9 g 100 mmol) og kaliumftalimid (16,5 g, 100 mmol) ble rørt i tørr NMP (50 ml) i 3 dager. Reaksjonsløsningen ble helt over i MTBE, og det resulterende presipitatet ble oppsamlet ved filtrering. De faste stoffene ble vasket med MTBE (3x), og morluten ble ekstrahert med MTBE (3x). De kombinerte organiske fraksjonene ble vasket med vann (3x) og konsentrert, som ga et gult, fast stoff som ble kombinert med den første innhøsting av presipitat. Det kombinerte, urene, faste stoffet ble rensset ved rekrystallisasjon fra varm toluen, og krystallene ble vasket med kald MTBE:

¹H NMR (300 MHz, d⁶-DMSO) δ 8,31 (dd, *J* = 5,2, 9,1 Hz, 1H), 7,98 (m, 4H), 7,69 (dd, *J* = 2,8, 9,1 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J* = 1,7, 2,8, 7,7 Hz, 1H).

15

Eksempel 1106

2-(N-ftalimido)-4-fenoksynitrobenzen



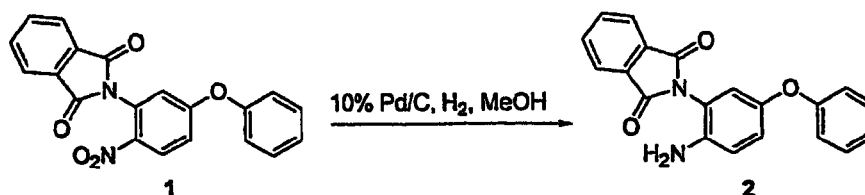
20

2-(N-ftalimido)-4-fenoksynitrobenzen 2 ble fremstilt ved anvendelse av en liknende fremgangsmåte anvendt i eksempel 120b.

255

Eksempel 1107

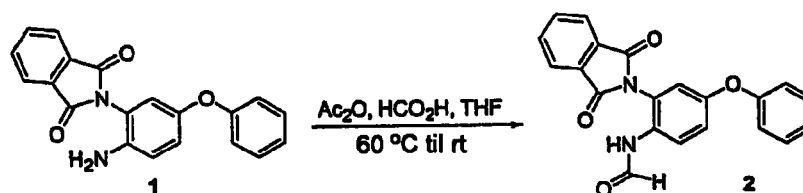
2-(N-ftalimido)-4-fenoksyanilin



- 5 2-(N-ftalimido)-4-fenoksyanilin 2 ble oppnådd gjennom reduksjon av 2-(N-ftalimido)-4-fenoksynitrobenzen 1, som beskrevet i eksempel 120b.

Eksempel 1108

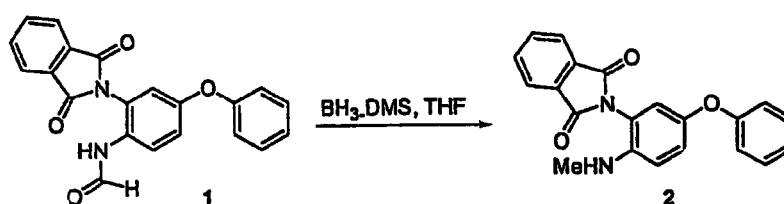
10 N-[2-(N-ftalimido)-4-fenoksyfenyl]formamid



- En blanding av maursyre (0,12 ml, 5,3 mmol) og eddiksyreanhydrid (0,24 ml, 2,5 mmol) ble varmet til 60 °C i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble en anilineløsning 1 (387 mg, 1,0 mmol) i tørr THF (1 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble holdt over natten. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og den resulterende, urene resten ble direkte anvendt i det neste trinnet.
- 15

Eksempel 1109

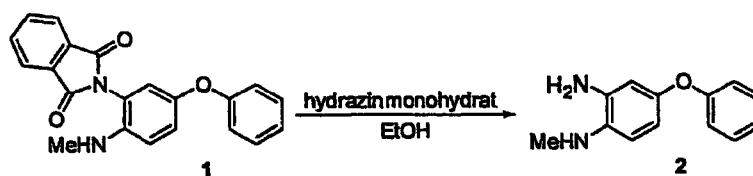
20 N-metyl-[2-(N-ftalimido)-4-fenoksy]anilin



En løsning av formamid **1** ble behandlet med BH₃-DMS-løsning (2,0 M i CH₂Cl₂, 0,5 ml, 1,0 ml), og reaksjonsblandingen ble varmet til romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og den resulterende resten ble løst i EtOAc. Løsningen ble fordelt med mettet, vandig NaHCO₃-løsning, og sjiktene ble separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc (3x), og de kombinerte, organiske fasene ble vasket med saltvann, tørket (MgSO₄), absorbert på SiO₂ og renset ved flashkromatografi (4:1, heksan:EtOAc), som ga **2** som fargeløs rest.

Eksempel 1110

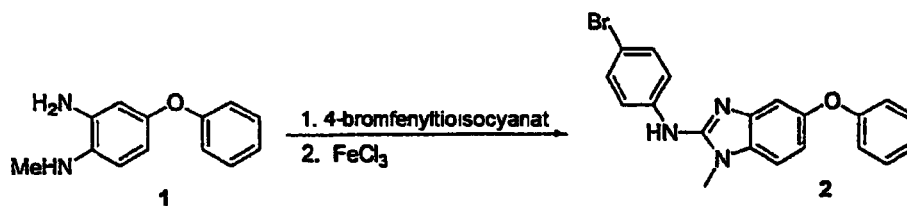
N1-metyl-4-feoksybenzen-1,2-diamin



Hydrazinmonohydrat (0,13 ml, 2,7 mmol) ble tilsatt til en løsning av ftalimid **1** (134 mg, 0,39 mmol) i etanol (4 ml). Reaksjonsblandingen ble holdt over natten ved romtemperatur, og ble så filtrert gjennom celite. Filterkaken ble renset med EtOAc (3x), og de organiske porsjonene ble kombinert og konsentrert, og ga diamin **2**, som ble tatt med videre uten ytterligere rensing. LCMS m/z 215,1 (MH⁺), t_R = 1,77 min.

Eksempel 1111

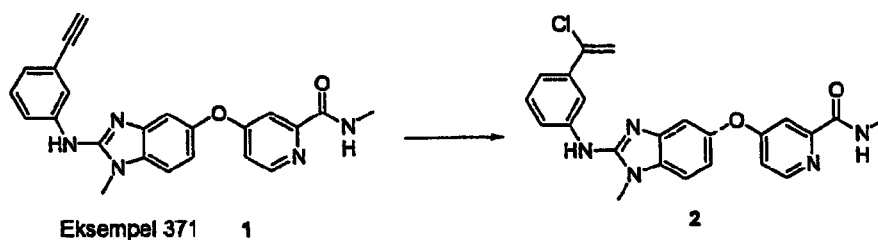
Syntese av (4-bromfenyl)-(1-metyl-5-fenoksy-1H-benzoimidazol-2-yl)amin



Benzimidazol **2** ble fremstilt som i eksempel 120b:

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,68 (app ddd, J = 2,9, 4,9, 8,8 Hz, 2H), 7,53 (app d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (app ddd, J = 2,9, 4,9, 8,8 Hz, 2H), 7,40 (app ddd, J = 1,0, 2,0, 8,5 Hz, 2H), 7,24 (app ddd, J = 1,0, 2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,07 (app dd, J = 2,2, 8,8 Hz, 1H), 7,00 (app d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,00 (app ddd, J = 1,0, 2,0, 8,5 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H); LCMS m/z 394,0 (MH⁺), t_R = 2,36 min.

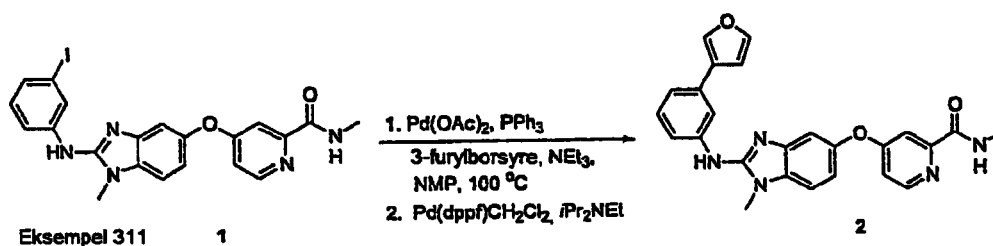
Eksempel 1112



En løsning av **1** i MeCN ble behandlet med vandig 1N HCl og frysetørket. Den resulterende resten ble rensed ved reversfase HPLC, som ga vinylklorid **2** som et TFA-salt: LCMS m/z 434,2 (MH^+), t_R = 2,48 min.

Eksempel 1113

4-[2-(3-furan-3-ylfenylamino)-1-metyl-1H-benzimidazol-5-yloksy]pyridin-2-
10 karboksylsyre metylamid



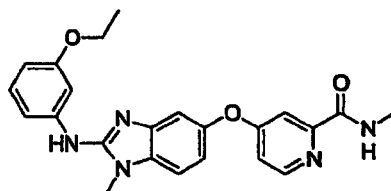
En løsning av $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4,5 mg, 0,02 mmol) og trifenyylfosfin (13,1 mg, 0,05 mmol) i tørr NMP (1 ml), ble rørt ved romtemperatur i 20 minutter. Aryljodid 1 (100 mg, 0,2 mmol), 3-furylborsyre (45 mg, 0,4 mmol) og trietylamin (0,11 ml, 0,8 mmol) ble tilsatt, og den resulterende løsning ble avgasset og overstrømmet med Ar. Reaksjonsblandingen ble varmet til 100 °C i 2 timer; LCMS indikerte ingen omdannelse. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur under Ar, og $\text{Pd}(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ og diisopropyletylamin (0,14 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble varmet til 100 °C og holdt over natten. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, og LCMS indikerte fullstendig omdanning. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom mettet, vandig NaHCO_3 -løsning og EtOAc, og den resulterende blandingen ble filtrert gjennom celite. De gjenværende faste stoffene ble vasket med vann og EtOAc. De kombinerte rensingene ble fordelt og separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc (3x), og de kombinerte, organiske porsjonene ble vasket med

mettet vandig Na_2CO_3 , saltvann, tørket (MgSO_4) og konsentrert. Den urene resten ble rensed ved reversfase HPLC, som ga **2** som et TFA-salt:

LCMS m/z 440,3 (MH^+), $t_R = 2,35$ min.

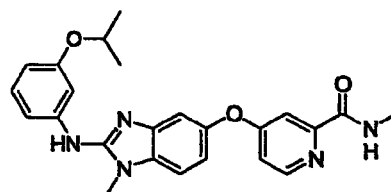
5

Eksempel 1114



Fremstilt som eksempel 120b.

Eksempel 1115



10

Fremstilt som eksempel 120b.

Eksempel 1116

Raf/Mek filtreringsanalyse

15

Buffere

Analysebuffer: 50 mM Tris, pH 7,5, 15 mM MgCl_2 , 0,1 mM EDTA, 1 mM DTT

Vaskebuffer: 25 mM Hepes, pH 7,4, 50 mM natriumpyrofosfat, 500 mM NaCl

Stoppreagens: 30 mM EDTA

20 Materialer

Raf, aktiv: Upstate Biotech nr. 14-352

Mek, inaktiv: Upstate Biotech nr. 14-205

^{33}P -ATP: NEN Perkin Elmer nr. NEG 602 h

96-brønn analyseplater: Falcon U-bunn polypropylenplater nr. 35-1190

25 Filtreringsapparat: Millipore nr. MAVM 096 OR

96 brønns filtreringsplater: Millipore Immobilon 1 nr. MAIP NOB

Scintillasjonsvæske: Wallac OptiPhase "SuperMix" nr. 1200-439

Analysebetingelser

Raf tilnærmet 120 pM

Mek tilnærmet 60 nM

³³P-ATP 100 nM

5 | Reaksjonstid 45-60 minutter ved romtemperatur

Undersøkelsesprotokoll

Raf og Mek ble kombinert ved 2x sluttkonsentrasjoner i prøvebuffer (50 mM Tris, pH 7,5, 15 mM MgCl₂·0,1 mM EDTA og 1 mM DTT), og dispergert i 15 µl/brønn i polypropylenundersøkelsesplater (Falcon U-bunnet polypropylen-96-brønns undersøkelsesplater nr. 35-1190). Bakgrunnsnivåer ble bestemt i brønner inneholdende Mek og DMSO uten Raf.

Til Raf/Mek inneholdende brønner ble det tilsatt 3 µl 10x av en raf-kinase inhibitor testforbindelse, fortynnet i 100 % DMSO. Raf-kinase aktivitetsreaksjonen ble startet ved tilsetning av 12 µl/brønn av 2,5x ³³P-ATP, fortynnet i prøvebuffer. Etter 45 - 60 minutter ble reaksjonene stoppet ved tilsetning av 70 µl stoppreagens (30 mM EDTA). Filtreringsplatene ble forhåndsfuktet i 5 minutter med 70 % etanol, og så rensset ved filtrering med vaskebuffer. Prøver (90 µl) fra reaksjonsbrønnene ble så overført til filtreringsplater. Filtreringsplatene ble vasket 6x med vaskebuffer ved anvendelse av Millipore filtreringsapparat. Platene ble tørket og 100 µl/brønn av scintillasjonsvæske (Wallac OptiPhase "SuperMix" nr. 1200-439) ble tilsatt. CPM ble deretter bestemt ved anvendelse av Wallac Microbeta 1450 avleser.

Eksempel 1117

25 | Analyse 2: Biotinylert Raf-screening

In vitro Raf screening

Aktiviteten til forskjellige isoformer av Raf serin/treonin-kinaser kan måles ved å tilveiebringe ATP, MEK substrat, og undersøke overføring av fosfatdelen til MEK-residiet. Rekombinante isoformer av Raf ble oppnådd ved rensing fra sf9-insektceller infiserte med en human Raf-rekombinant bakulovirusekspresjonsvektor. Rekombinant kinaseinaktiv MEK ble uttrykt i *E. coli* og merket med Biotin etter rensing. For hver undersøkelse ble testforbindelsene seriefortynnet i DMSO, og så blandet med Raf (0,50 nM) og kinaseinaktiv biotin-MEK (50 nM) i reaksjonsbuffer pluss ATP (1 µM).

35 | Reaksjonsblandingen ble deretter inkubert i 2 timer ved romtemperatur og stoppet ved tilsetning av 0,5 M EDTA. Stoppet reaksjonsblanding ble overført til en neutradavinbelagt plate (Pierce) og inkubert i 1 time. Fosforylert produkt ble målt med

DELFA tidsoppløst fluorescenssystem (Wallac) ved anvendelse av kanin anti-p-MEK (cellesignaler) som det primære antistoff, og europiummerket anti-kanin, som det sekundære antistoff. Tidsoppløst fluorescens ble avlest på et Wallac 1232 DELFIA fluorometer. Konsentrasjonen til hver forbindelse for 50 % inhibering (IC_{50}) ble
5 beregnet ved ikke-lineær regresjon ved anvendelse av XL Fit dataanalyseprogramvare.

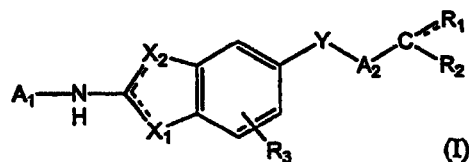
Ved anvendelse av fremgangsmåtene i eksemplene 1116 eller 1117, viste forbindelsene i eksemplene 1 til 1094 å ha en raf-kinase inhiberingsaktivitet ved en IC_{50} på mindre enn 5 μM .

Mens den foretrukne utførelsesform ifølge oppfinnelsen har blitt illustrert og
10 beskrevet, er det klart at forskjellige forandringer kan gjøres deri uten å avvike fra oppfinnelsens ånd og omfang.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, karakterisert ved formel (I):



5

hvor X_1 og X_2 uavhengig er valgt fra =N-, -NR₄-, -O- eller -S-, forutsatt at hvis X_1 er -NR₄-, -O- eller -S-, da er X_2 =N-, eller hvis X_2 er -NR₄-, -O- eller -S-, da er X_1 =N-, og både X_1 og X_2 er ikke =N-;

Y er O eller S;

10

A_1 er substituert eller ikke-substituert C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₈ sykloalkyl, C₃₋₈heterosykloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₄polysyklisk aryl, C₇₋₁₄ polysyklisk aryl, C₃₋₈ alkyl, C₁₋₁₂ heteroaryl, C₁₂₋₁₄ biaryl, C₃₋₁₄hetero aryl C₆₋₁₄ aryl, C₃₋₁₄heteroaryl C₃₋₁₄heteroaryl, C₃₋₈ sykloalkyl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₈heterosykloalkyl C₁₋₁₂ alkyl, C₆₋₁₄ aryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ biaryl

15 C₁₋₁₂ alkyl, eller C₃₋₁₄ heteroaryl C₆₋₁₄ aryl C₁₋₁₂ alkyl;

A_2 er substituert eller ikke-substituert pyridyl;

R_1 er O eller H, og R_2 er NR₅ R₆ eller hydroksyl; eller R_1 sammen med R_2 danner en substituert eller ikke-substituert C₃₋₈heterosykloalkyl eller C₃₋₁₄ heteroaryl gruppe; hvori den prikkede linje utgjør en enkel eller dobbelt binding;

20

R_3 er hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, eller C₁₋₆ alkoksyl;

R_4 er hydrogen, hydroksyl, C₁₋₁₂ alkylamino, di C₁₋₁₂ alkylamino eller C₁₋₁₂ alkyl;

R_5 og R_6 er uavhengig valgt fra hydrogen og substituert eller ikke-substituert C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoksylalkyl, C₁₋₁₂ aminoalkyl, amido C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂acyl,

25

C₃₋₈ sykloalkyl, C₃₋₈ heterosykloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₃₋₁₄ heteroaryl, C₁₋₁₂ alkylalkoxy C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₈heterosyklo, og C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl; eller R_5 og R_6 er sammen danner substituert eller ikke-substituert C₃₋₈heterosykloalkyl eller C₃₋₁₄ heteroaryl; og

30

farmasøytisk akseptable salter og estere derav,

hvor termen "substituert" viser til utbytting av hydrogen med hydroksyl, nitro, amino, imino, cyano, halo, tio, sulfonyl, tioamido, amidino, imidino, okso, oksamidino, metoksamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, karboksyl, formyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₁₋₆alkylamino, C₁₋₆haloalkylamino, C₁₋₆alkoksy, C₁₋₆haloalkoksy, C₁₋₆alkoksy C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkylkarbonyl, aminokarbonyl, C₆₋₁₄arylkarbonyl, C₆₋₁₄aryl C₁₋₁₂alkylkarbonyl, C₃₋₁₄heteroarylkarbonyl, C₃₋₁₄heteroaryl C₁₋₁₂alkylkarbonyl, C₁₋₁₂alkyltio, amino C₁₋₁₂alkyl, cyano C₁₋₁₂alkyl eller C₁₋₁₄ aryl, og hvori substituent gruppen selv kan være substituert med karboksyl, halo; nitro, amino, cyano, hydroksyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, aminokarbonyl, -SR, tioamido, -SO₃H, -SO₂R eller C₃-sykloalkyl, hvor R er hydrogen, hydroksyl eller C₁₋₆alkyl, og hvor det i tilfelle der den substituerte substituenten inkluderer en rettkjedet gruppe, kan substitusjonen opptre enten i kjeden eller ved kjedeenden; hvori de substituerte substituenten kan være rettkjedete, forgrenete eller sykliske arrangementer av kovalent bundne karbon- eller heteroatomer; og

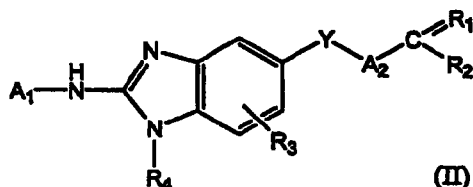
15

hvor "hetero" eller "heteroatomer" viser til nitrogen, oksygen eller svovel.

2.

Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved formel (II):

20



hvor Y er O eller S;

A₁ er substituert eller ikke-substituert C₃₋₈ sykloalkyl, C₃₋₈heterosykloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₄polysykliskaryl, C₇₋₁₄polysykliskaryl C₃₋₈ alkyl, C₁₋₁₂ heteroaryl, C₁₂₋₁₄ biaryl, C₃₋₁₄heteroaryl C₆₋₁₄ aryl, C₃₋₁₄heteroaryl C₃₋₁₄heteroaryl, C₃₋₈ sykloalkyl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₈ heterosykloalkyl C₁₋₁₂ alkyl, C₆₋₁₄ aryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ biaryl C₁₋₁₂ alkyl, eller C₃₋₁₄ heteroaryl C₆₋₁₄ aryl C₁₋₁₂ alkyl;

A₂ er substituert eller ikke-substituert pyridyl;

R₁ er O og R₂ er NR₅ R₆; eller R₁ sammen med R₂ danner en substituert eller ikke-substituert C₃₋₈heterosykloalkyl eller C₃₋₁₄ heteroaryl gruppe; hvori, den prikkede linje utgjør en enkel eller dobbelt binding;

R₃ er hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, eller C₁₋₆ alkoksy;

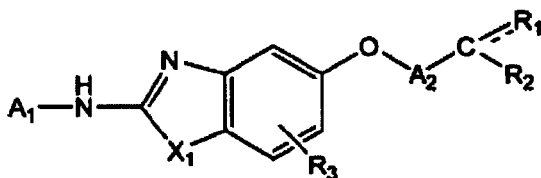
R₄ er hydrogen eller C₁₋₆ alkyl;

R₅ og R₆ er uavhengig valgt fra hydrogen, og substituert eller ikke-substituert C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoksyalkyl, C₁₋₁₂ aminoalkyl, amido C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂acyl, C₃₋₈ sykloalkyl, C₃₋₈heterosykloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₃₋₁₄ heteroaryl, C₁₋₁₂ alkyloksy C₁₋₁₂ alkyl C₃₋₈ heterosykloalkyl, og C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl; eller R₅ og R₆ sammen danner substituert eller ikke-substituert C₃₋₈heterosykloalkyl eller C₃₋₁₄ heteroaryl; og

farmasøytisk akseptable salter og estere derav, hvori termene "substituert", "hetero" og "heteroatomer" er som definert i krav 1.

3.

Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved formel (III):



hvor X₁ er NR₄, O eller S;

A₁ er substituert eller ikke-substituert C₃₋₈ sykloalkyl, C₃₋₈heterosykloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₄polysyklisk aryl, C₇₋₁₄polysykliskaryl C₃₋₈ alkyl, C₁₋₁₂ heteroaryl, C₁₂₋₁₄ biaryl, C₃₋₁₄heteroarylC₆₋₁₄ aryl, C₃₋₁₄ heteroaryl C₃₋₁₄ heteroaryl, C₃₋₈ sykloalkyl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₈heterosykloalkyl C₁₋₁₂ alkyl, C₆₋₁₄ aryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ biaryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ heteroaryl C₆₋₁₄ aryl C₁₋₁₂ alkyl;

A₂ er substituert eller ikke-substituert pyridyl;

R₁ er O og R₂ er NR₅ R₆; eller R₁ sammen med R₂ danner substituert eller ikke-substituert C₃₋₈ heterosykloalkyl eller C₃₋₁₄ heteroaryl gruppe; hvori, den prikkede linje utgjør en enkel eller dobbelt binding;

R₃ er hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, eller C₁₋₆ alkoksy;

R₄ er hydrogen eller C₁₋₆ alkyl;

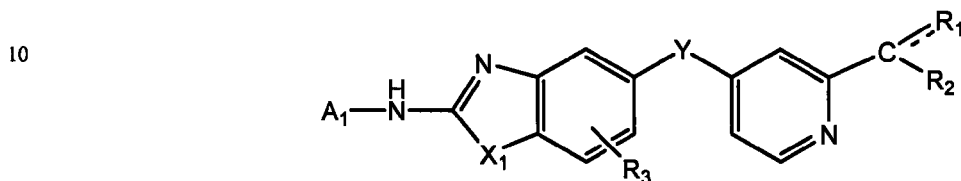
R₅ og R₆ er uavhengig valgt fra hydrogen, og substituert eller ikke-substituert C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoksyalkyl, C₁₋₁₂ aminoalkyl, amido C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂acyl, C₃₋₈ sykloalkyl, C₃₋₈heterosykloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₃₋₁₄ heteroaryl, C₁₋₁₂ alkyloksy C₁₋₁₂ alkyl C₃₋₈ heterosykloalkyl, og C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl; eller R₅ og R₆

sammen danner substituert eller ikke-substituert C₃₋₈ heterosykloalkyl eller C₃₋₁₄ heteroaryl; og

farmasøytisk akseptable salter og estere derav, hvori termene "substituert", "hetero" og "heteroatomer" er som definert i krav 1.

4.

Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved formel (IV):



hvor X₁ er NR₄, O eller S;

15 Y er O eller S;

A₁ er substituert eller ikke-substituert C₃₋₈ sykloalkyl, C₃₋₈ heterosykloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₄ polysyklisk aryl, C₇₋₁₄ polysyklisk C₃₋₁₄ aryl C₃₋₈ alkyl, C₁₋₁₂ heteroaryl, C₁₂₋₁₄ biaryl, C₃₋₁₄ heteroaryl C₆₋₁₄ aryl, C₃₋₁₄ heteroaryl C₃₋₁₄ hetero aryl, C₃₋₈ sykloalkyl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₈ heterosykloalkyl C₁₋₁₂ alkyl, C₆₋₁₄ aryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₁₄ biaryl C₁₋₁₂ alkyl, eller C₃₋₁₄ heteroaryl C₆₋₁₄ aryl C₁₋₁₂ alkyl;

R₁ er O og R₂ er NR₅ R₆; eller R₁ sammen med R₂ danner en substituert eller ikke-substituert C₃₋₈ heterosykloalkyl eller C₃₋₁₄ heteroaryl gruppe; hvori, den prikkede linje utgjør en enkel eller dobbelt binding;

25 R₃ er hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, eller C₁₋₆ alkoksy;

R₄ er hydrogen eller C₁₋₆ alkyl;

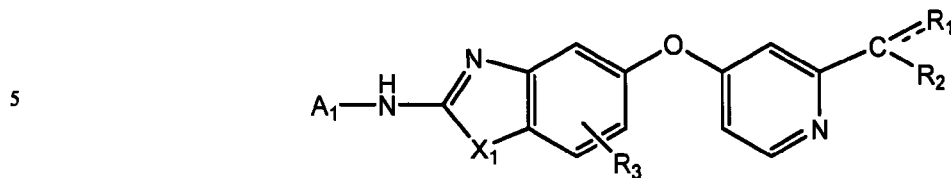
R₅ og R₆ er uavhengig valgt fra hydrogen, og substituert eller ikke-substituert C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoksyalalkyl, C₁₋₁₂ aminoalkyl, amido C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ acyl, C₃₋₈ sykloalkyl, C₃₋₈ hetero sykloalkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₃₋₁₄ heteroaryl, C₁₋₁₂ alkyloksy C₁₋₁₂ alkyl C₃₋₈ heterosyklo, og C₃₋₁₄ heteroaryl C₁₋₁₂ alkyl; eller R₅ og R₆ sammen danner substituert eller ikke-substituert C₃₋₈ heterosykloalkyl eller C₃₋₁₄ heteroaryl; og

farmasøytisk akseptable salter og estere derav, hvori termene "substituert", "hetero" og "heteroatomer" er som definert i krav 1.

35

5.

Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved formel (V):



hvor X_1 er NR_4 , O eller S;

A_1 er substituert eller ikke-substituert C_{3-8} sykloalkyl, C_{3-8} heterosykloalkyl, C_{6-14} aryl, C_{7-14} polysykliskaryl, C_{7-14} polysykliskaryl C_{3-8} alkyl, C_{1-12} heteroaryl, C_{12-14} biaryl, C_{3-14} heteroaryl C_{6-14} aryl, C_{3-14} hetero aryl C_{3-14} heteroaryl, C_{3-8} sykloalkyl C_{1-12} alkyl, C_{3-8} heterosykloalkyl C_{1-12} alkyl, C_{6-14} aryl C_{1-12} alkyl, C_{3-14} heteroaryl C_{1-12} alkyl, C_{3-14} biaryl C_{1-12} alkyl, eller C_{3-14} heteroaryl C_{6-14} aryl C_{1-12} alkyl;

15 R_1 er O og R_2 er NR_5 R_6 ; eller R_1 sammen med R_2 danner en substituert eller ikke-substituert C_{3-8} heterosykloalkyl eller C_{3-14} heteroaryl gruppe; hvori, den prikkede linje utgjør en enkel eller dobbelt binding;

R_3 er hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, eller C_{1-6} alkoksy;

R_4 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl;

20 R_5 og R_6 er uavhengig valgt fra hydrogen, og substituert eller ikke-substituert C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoksyalkyl, C_{1-12} aminoalkyl, amido C_{1-12} alkyl, acyl, C_{3-8} sykloalkyl, C_{3-8} heterosykloalkyl, C_{6-14} aryl, C_{3-14} heteroaryl, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkyl C_{3-8} heterosykloalkyl, og C_{3-14} heteroaryl C_{1-12} alkyl; eller R_5 og R_6 sammen danner substituert eller ikke-substituert C_{3-8} heterosykloalkyl eller C_{3-14} heteroaryl; og

farmasøytisk akseptable salter og estere derav, hvori termene "substituert", "hetero" og "heteroatomer" er som definert i krav 1.

30 6.

Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 eller 3-5, karakterisert ved at X_1 er NR_4 .

7.

35 Forbindelse ifølge krav 6, karakterisert ved at R_4 er hydrogen.

8.

Forbindelse ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_4 er metyl.

9.

5 Forbindelse ifølge krav 1, 2 eller 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at Y er O.

10.

Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, k a r a k t e r i s e r t v e d at A_1 er valgt fra gruppen bestående av substituert eller ikke-substituert fenyl, pyridyl,
 10 pyrimidinyl, fenylalkyl, pyridylalkyl, pyrimidinylalkyl, heterosyklylkarbonylfenyl, heterosyklylfenyl, heterosyklylalkylfenyl, klorfenyl, fluorfenyl, bromofenyl, jodofenyl, dihalofenyl, nitrofenyl, 4-bromofenyl, 4-klorfenyl, alkylbenzoat, alkoksyfenyl, dialkoksyfenyl, dialkylfenyl, trialkylfenyl, tiofen, tiofen-2-karboksylat, alkyltiofenyl, trifluormetylfenyl, acetylfenyl, sulfamoylfenyl, bifenyl, sykloheksylfenyl,
 15 fenyloksyfenyl, dialkylaminofenyl, alkylbromofenyl, alkylklorfenyl, alkylfluorfenyl, trifluormetylklorfenyl, trifluormetylbromfenyl indenyl, 2,3-dihydroindenyl, tetralinyl, trifluorfenyl, (trifluormetyl)tiofenyl, alkoksybifenyl, morfolinyl, N-piperazinyl, N-morfolinylalkyl, piperazinylalkyl, sykloheksylalkyl, indolyl, 2,3-dihydroindolyl, 1-acetyl-2,3-dihydroindolyl, sykloheptyl, bisyklo[2.2.1]hept-2-yl, hydroksyfenyl,
 20 hydroksyalkylfenyl, pyrrolidinyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-ylalkyl, 4-amino(imino)metylfenyl, isoksazolyl, indazolyl, adamantyl, bisykloheksyl, kinuklidinyl, imidazolyl, benzimidazolyl, imidazolylfenyl, fenylimidazolyl, ftalamido, naftyl, benzofenon, anilinyll, anisolyl, kinolinyll, kinolinonyll, fenylsulfonyll, fenylalkylsulfonyll, 9H-fluoren-1-yl, piperidin-1-yl, piperidin-1-ylalkyl, syklopropyl,
 25 syklopropylalkyl, pyrimidin-5-ylfenyl, kinolidinylfenyl, furanyl, furanylfenyl, N-metylpiperidin-4-yl, pyrrolidin-4-ylpyridinyl, 4-diazepan-1-yl, hydroksypyrrolidin-1-yl, dialkylaminopyrrolidin-1-yl, 1,4'-bipiperidin-1'-yl og (1,4'-bipiperidin-1'-ylkarbonyl)fenyl,

hvor termene "substituert", "hetero" og "heteroatomer" er som definert i krav 1;

30 hvor "alkyl" viser til C_1 - C_{12} alkyl; og

hvor "alkoksy" viser til C_1 - C_{12} alkoksy.

11.

Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_1 er O og den stiplede linjen mellom R_1 og nabokarbonatomet representerer en
 35 dobbelbinding.

12.

Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R_2 er NR_5R_6 , R_5 er hydrogen og R_6 er valgt fra hydrogen, og substituert eller ikke-substituert C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoksy C_{1-12} alkyl, C_{1-12} aminoalkyl,
 5 C_{1-12} amido alkyl, C_{1-12} acyl, C_{3-8} sykloalkyl, C_{3-8} heterosykloalkyl, C_{6-14} aryl, C_{3-14} heteroaryl, C_{1-12} alkyloksy C_{1-12} alkyl C_{3-8} heterosykloalkyl, og C_{3-14} heteroaryl C_{1-12} alkyl, hvori termene "substituert", "hetero" og "heteroatomer" er som definert i krav 1.

10 13.

Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R_1 sammen med R_2 danner en substituert eller usubstituert C_{3-8} heterosykloalkyl eller C_{3-14} heteroaryl gruppe, hvori termene "substituert", "hetero" og "heteroatomer" er som definert i krav 1.

15

14.

Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R_3 er C_{1-6} alkoksy.

20 15.

Forbindelse ifølge krav 15, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R_3 er metoksy.

16.

Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 25 R_4 er C_{1-6} alkyl.

17.

Forbindelse ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R_4 er metyl.

30 18.

Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R_1 er O, R_2 er NR_5R_6 , R_5 er H og R_6 er metyl.

19.

35 Forbindelse ifølge krav 18, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R_4 er hydrogen.

20.

Forbindelse ifølge krav 18, k a r a k t e r i s e r t v e d at R₄ er metyl.

21.

- 5 Sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer.

22.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–20, for bruk som et medikament.

10

23.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–20, for bruk ved fremstilling av et medikament for behandling av en cancerlidelse hos et menneske eller dyr.

15 24.

Forbindelse ifølge krav 23, hvor cancerlidelsen er en hormonavhengig cancerlidelse.

25.

- 20 Forbindelse ifølge krav 24, hvor den hormonavhengige cancerlidelsen er brystcancer eller prostatacancer.

26.

Forbindelse ifølge krav 23, hvor cancerlidelsen er en hematologisk cancerlidelse.

25