



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **82395** (13) **C2**

(51) МПК (2006)

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 235/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) N-ЗАМІЩЕНІ БЕНЗІМІДАЗОЛІЛЬНІ ІНГІБІТОРИ C-KІТ

1

2

(21) a200602942

(22) 16.08.2004

(24) 10.04.2008

(86) PCT/US2004/026482, 16.08.2004

(31) 60/496,806

(32) 21.08.2003

(33) US

(46) 10.04.2008, Бюл.№ 7, 2008 р.

(72) БОЛДЖЕР ДЖОШУА, КАСТЕЛАНО АРЛІНДО Л., КРЮ ЕНДРЮ ФІЛІП, ДУН ХАНЬ-ЦИН, ХОНДА АЯКО, ЛАУФЕР РАДОСЛАВ, ЛІ АНЬ-ХУ, МАЛВІ-ХІЛЛ КРІСТЕН, ЦЮ ЛІ, СЕМБРУК СМІТ КОЛІН ПІТЕР, СУНЬ ІНЧУАНЬ, УІНН ГРЕХЕМ МАЙКЛ, ЧЖАН ТАО

(73) ОСІ ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ, ІНК.

(56) WO 03/099811 A 04.12.2003

WO 2004/014899 A 19.02.2004

VAN CRAYNEST N ET AL: "Efficient synthesis of extended guanine analogues designed for recognition of an A.T inverted base pair in triple helix based-strategy" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 45, no. 33, 9 August 2004 (2004-08-09), pages 6243-6247, XP004556511 ISSN: 0040-4039

US 6 329 380 B1 11.12.2001

US 6 316 444 B1 13.11.2001

US 6 498 165 B1 24.12.2002

WO 01/40217 A 07.06.2001

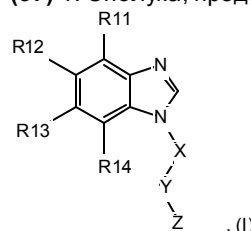
EP 0 563 001 A 29.09.1993

US 6 218 547 B1 17.04.2001

US 5 990 146 A 23.11.1999

WO 02/50057 A 27.06.2002

(57) 1. Сполука, представлена формулою (I):



або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид, де:

один з R11, R12, R13 і R14 означає -NR₃COR₃₁, -NR₃CONR₃R₃₁, -NR₃SO₂R₃₁, -CO₂R₃, -CO₂H, -C₀-галкілNR₃R₃₁ або -CONR₃R₃₁; кожний інший незалежно означає F, Cl, C₀-залкіл, C₀-галкокси або -N(C₀-галкіл)(C₀-галкіл);

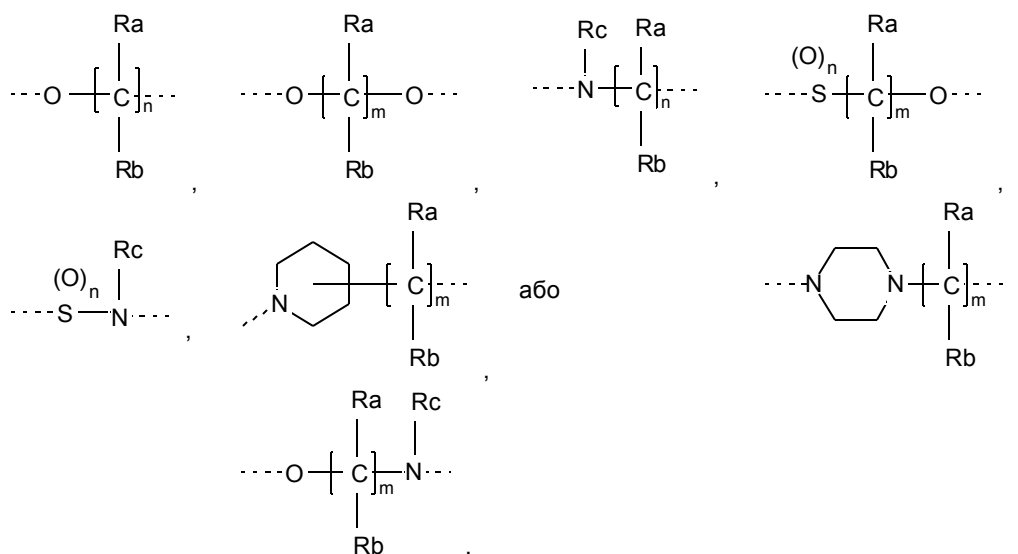
X означає циклічну або гетероциклічну групу, необов'язково заміщену 1-4 галогенами, -NR₃₂R₃₃, -NR₃₂COR₃₃, -NR₃₂CO₂R₃₃, -NR₃₂SO₂R₃₃, -OR₃₂, -SR₃₂, -SO₂R₃₂, -SO₂NR₃₂R₃₃, -CO₂R₃₂, -CO₂H, -CONR₃₂R₃₃, -C₀-галкільними, -C₂-галкенільними, -C₂-галкінільними, -CN, CF₃, OCF₃, NO₂, оксо, циклічними або гетероциклічними замісниками;

Y відсутній або означає:

(13) **C2**

(11) **82395**

(19) **UA**



де точка приєднання до X може бути ліворуч або праворуч, як показано;

Ra і Rb означають, кожний незалежно, C₀₋₈алкіл або C₃₋₈циклоалкіл;

або Ra і Rb, взяті разом з C, до якого вони приєднані, утворюють насичене або частково ненасичене 3-10-членне кільце, що необов'язково містить 0-4 атоми N, O, S, SO або SO₂ у вузлах кілець, за умови, що атоми N, O або S не знаходяться поряд один з одним у вузлах кілець;

Rc означає C₀₋₈алкіл;

або Rc, взятий з Ra або Rb, утворює 3-7-членне насичене або частково ненасичене кільце;

m дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; за умови, що, коли m дорівнює 0 або 1, атоми N, O або S не знаходяться поряд один з одним у зв'язувальному містку N-X-Y-Z;

n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; за умови, що, коли n дорівнює 1, атоми N, O або S не знаходяться поряд один з одним у зв'язувальному містку N-X-Y-Z;

Z означає циклічну або гетероциклічну групу, необов'язково заміщену 1-5 незалежними галогенами, -NR₃₄R₃₅, -NR₃₄COR₃₅, -NR₃₄C(O)OR₃₅, -NR₃₄SO₂R₃₅, -OR₃₄, -SR₃₄, -SO₂R₃₄, -SO₂NR₃₄R₃₅, -C(O)OR₃₄, -CO₂H, -CONR₃₄R₃₅, C₀₋₈алкільними, C₂₋₈алкенільними, C₂₋₈алкінільними, -OC₀₋₈алкільними, -SC₀₋₈алкільними, -SO₂C₀₋₈алкільними, -SO₂N(C₀₋₈алкіл)(C₀₋₈алкільними), -C(O)OC₀₋₈алкільними, CN, CF₃, NO₂, оксо, циклічними або гетероциклічними замісниками; або, коли Y присутній, Z додатково може бути C₀₋₈алкіл-O-C₀₋₈алкілом, C₀₋₈алкіл-O-C(O)-C₀₋₈алкілом або C₀₋₈алкіл-C(O)-O-C₀₋₈алкілом; за умови, що, коли Y означає -OCH₂-, Z повинен бути заміщений 1-5 -NR₃₄R₃₅, -NR₃₄COR₃₅, -NR₃₄C(O)OR₃₅, -NR₃₄SO₂R₃₅, -OR₃₄, -SR₃₄, -SO₂R₃₄, -SO₂NR₃₄R₃₅, -CO₂R₃₄, -CO₂H, -CONR₃₄R₃₅, C₀₋₈алкільними, C₂₋₈алкенільними, C₂₋₈алкінільними, CF₃, NO₂, оксо, циклічними або гетероциклічними замісниками;

за умови, що, коли Y означає NHCH₂-, Z повинен бути заміщений 1-5 галогенами, NR₃₄R₃₅, -NR₃₄COR₃₅, -NR₃₄C(O)OR₃₅, -NR₃₄SO₂R₃₅, -OR₃₄, -SR₃₄, -SO₂R₃₄, -SO₂NR₃₄R₃₅, -CO₂R₃₄, -CO₂H, -

CONR₃₄R₃₅, C₀₋₈алкільними, C₂₋₈алкенільними, C₂₋₈алкінільними, CF₃, NO₂, оксо, циклічними або гетероциклічними замісниками;

за умови, що, коли Y відсутній, X і Z не можуть містити N;

R₃, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄ і R₃₅ означають незалежно C₀₋₈алкіл, заміщений гетероциклічним або OH-замісниками; CF₃, CHF₂-, C₀₋₈алкіл-O-C₀₋₈алкіл-, -C₀₋₈алкіл-N(C₀₋₈алкіл)(C₀₋₈алкіл), -C₀₋₈алкіл-S(O)₀₋₂-C₀₋₈алкіл або -C₀₋₈алкіл-S(O)₂N(C₀₋₈алкіл)(C₀₋₈алкіл).

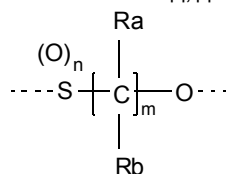
2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид, де R₁₂ означає -NR₃COR₃₁, -NR₃CONR₃R₃₁, -NR₃SO₂R₃₁, -CO₂R₃, -CO₂H, -C₀₋₈алкілNR₃R₃₁ або -CONR₃R₃₁.

3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид, де R₁₂ означає -CONR₃R₃₁.

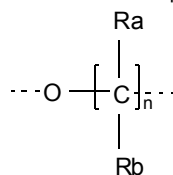
4. Сполука за п. 3 або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид, де X означає цикліл.

5. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид, де Y відсутній.

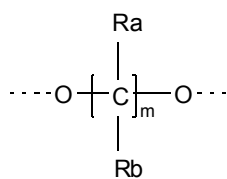
6. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид, де Y означає



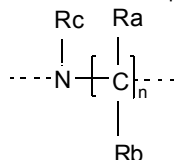
7. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид, де Y означає



8. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид, де Y означає



9. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид, де Y означає



10. Композиція, що містить сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид і фармацевтично прийнятний носій.

11. Композиція, що містить сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид і антинеопластичний, протипухлинний, антиангіогенний або хіміотерапевтичний агент.

12. Композиція, що містить сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид і цитотоксичний раковий терапевтичний агент.

13. Композиція, що містить сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид і раковий терапевтичний агент, що інгібує ангіогенез.

14. Сполука, вибрана з групи, яка включає:

1-{3-[2-(фенілтіо)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[2-(фенілтіо)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид.

15. Сполука вибрана з групи, яка включає:

1-{3-(3-фенілпропокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{3-[(4-ціанобензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
етил-5-[(3-{5-[(піридин-3-ілметиламіно)карбоніл]-1H-бензимидазол-1-іл}фенокси)метил]-2-фуроат;
3-{3-[5-[(піридин-3-ілметиламіно)карбоніл]-1H-бензимидазол-1-іл}фенокси)пентилацетат;
1-{3-(2-нафтилметокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
N-піридин-3-ілметил-1-(3-{[4-(трифторметил)бензил]окси}феніл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
етил-4-{3-[5-(піридин-3-ілметиламінокарбоніл)-1H-бензимидазол-1-іл}фенокси}гексаноат;
1-{3-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[4-фторбензил]окси}феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
метил-4-{[4-{5-[(піридин-3-ілметиламіно)карбоніл]-1H-бензимидазол-1-іл}фенокси)метил]бензоат};
етил-5-{[4-{5-[(піридин-3-ілметиламіно)карбоніл]-1H-бензимидазол-1-іл}фенокси)метил]-2-фуроат};
1-{3-[(4-метилбензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{3-[(4-нітробензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[(4-метилбензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

метил-4-{[3-{5-[(піридин-3-ілметиламіно)карбоніл]-1H-бензимидазол-1-іл}фенокси)метил]бензоат};
1-{4-[(4-трифторметилбензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-(2-нафтилметокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[(4-нітробензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-(циклогексилметилокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-(1-фенетилетокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{3-(1-фенетилетокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{3-(2-фенілетокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
N-піридин-3-ілметил-1-(3-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
N-піридин-3-ілметил-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-(2-феноксіетокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{3-(2-феноксіетокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{3-(1H-індол-3-ілметокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[3-(4-фторфенокси)пропокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{3-[3-(4-фторфенокси)пропокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[2-(2-метоксіетокси)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-(2-метоксіетокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{3-[2-(2-метоксіетокси)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{3-[2-(4-хлорфеноксі)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-(піридин-3-ілметокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{3-(1,1'-біфеніл-2-ілметокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{3-[(3,4-диметоксибензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{3-(циклобутилметокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{3-[(4-метоксибензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{3-[(2-метоксибензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{3-[(4-бензилокси-3-метоксибензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{3-[(4-{трет-бутил}бензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{3-[(4-фенілбутил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

1-{3-[3-(4-імідазол-1-ілфеноксипропокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{3-[3-(4Н-1,2,4-триазол-4-іл)феноксипропокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{3-[3-(4-(трифторметокси)феноксипропокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 метил-4-(3-[3-(5-(N-піридин-3-ілметил)амінокарбоніл)-1Н-бензимидазол-1-ілфеноксипропокси]бензоат;
 1-{4-[3-(4-бромфеноксипропокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{3-[2-(4-метилфеноксі)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(3-хлорфеноксі)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(3-етинілфеноксі)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(3-бромфеноксі)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(4-ціанофеноксі)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(4-хлорфеноксі)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(4-метоксифеноксі)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(3-метилфеноксі)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-піридин-3-ілметил-1-(4-[2-[(3-трифторметокси)феноксі]етокси]феніл)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(4-метилфеноксі)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(3-метоксифеноксі)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{3-[2-(3-хлорфеноксі)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(4-фторфеноксі)етокси]феніл}-N-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(4-фторфеноксі)етокси]феніл}-N-(2-морфолін-4-ілетил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(4-фторфеноксі)етокси]феніл}-N-[2-(N,N-диметиламіно)етил]-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(4-фторфеноксі)етокси]феніл}-N-[3-(N,N-диметиламіно)пропіл]-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(4-фторфеноксі)етокси]феніл}-N-(3-метоксипропіл)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(4-фторфеноксі)етокси]феніл}-N-(2-метоксіетил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 2-{1-[(1-{4-[2-(4-фторфеноксі)етокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-іл)карбоніл]піперазин-4-іл}етанол;
 1-{4-[2-(4-фторфеноксі)етокси]феніл}-N-(2-піперадин-1-ілетил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(4-фторфеноксі)етокси]феніл}-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(4-фторфеноксі)етокси]феніл}-N-етил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;

2-{1-[(1-{4-[2-(4-фторфеноксі)етокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-іл)карбоніл]піперазин-4-іл}етанол;
 N-піридин-3-ілметил-1-{4-[3-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-піридин-3-ілметил-1-{3-[3-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-піридин-3-ілметил-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[2-(2-оксопіридин-1(2Н)-іл)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-піридин-3-ілметил-1-{4-[2-(піридин-3-ілокси)етокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-піридин-3-ілметил-1-{3-[3-(піридин-3-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-піридин-3-ілметил-1-{4-[2-(5-хлорпіридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 5-(2-{4-[5-(піридин-3-ілметиламінокарбоніл)-1Н-бензимидазол-1-іл]феноксі}етокси)нікотинову кислоту;
 або їх фармацевтично прийнятні солі або N-оксиди.
 17. Сполука, вибрана з групи, яка включає:
 1-{3-[(4-бромбензил)аміно]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{3-[(3-метоксибензил)аміно]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{3-[(піридин-4-ілметил)аміно]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{3-[(піридин-3-ілметил)аміно]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 або їх фармацевтично прийнятні солі або N-оксиди.
 18. Сполука, вибрана з групи, яка включає:
 N-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-{4-[2-(4-фторфеноксі)етокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 (4-{[1-(2-(4-фторфеноксі)етокси]феніл)-1Н-бензимидазол-5-іл]карбоніл}піперазин-4-іл)етанол;
 N-етил-1-{4-[2-(4-фторфеноксі)етокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси]феніл)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[3-(4-фторфеноксипропокси]феніл}-N-(3-метоксипропіл)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[3-(4-фторфеноксипропокси]феніл}-N-(2-метоксіетил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[3-(4-фторфеноксипропокси]феніл}-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[3-(4-фторфеноксипропокси]феніл}-N-(2-морфолін-4-ілетил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-[2-(диметиламіно)етил]-1-{4-[3-(4-фторфеноксипропокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-(2-метоксіетил)-1-(3-{[4-(трифторметокси)бензил]окси]феніл)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;

N-[2-(диметиламіно)пропіл]-1-3-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл]-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
1-{3-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл]-N-(2-метоксіетил)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
1-{3-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл]-N-тетрагідро-2H-піран-4-іл-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
1-{3-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл]-N-(1-тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
N-тетрагідро-2H-піран-4-іл-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
N-ізопропіл-1-[4-{[4-(трифторметил)тіо]бензил]окси}феніл]-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
N-(2-морфолін-4-ілетил)-1-[4-{[4-(трифторметил)тіо]бензил]окси}феніл]-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
N-метил-1-[4-{[4-(трифторметил)тіо]бензил]окси}феніл]-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
N-(2-піролідін-1-ілетил)-1-[4-{[4-(трифторметил)тіо]бензил]окси}феніл]-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
N-(2-гідроксіетил)-1-[4-{[4-(трифторметил)тіо]бензил]окси}феніл]-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
N-(1-тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1-[4-{[4-(трифторметил)тіо]бензил]окси}феніл]-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
N-(2-метоксіетил)-1-[4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл]-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
N-метил-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
N-(2-морфолін-4-ілетил)-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
N-(1-тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
N-етил-1-[4-{[4-(трифторметил)тіо]бензил]окси}феніл]-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
1-[4-{[4-(трифторметил)тіо]бензил]окси}феніл]-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
1-(4-{[4-(дифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
N-метил-1-(4-{[4-(дифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
N-(2-морфолін-4-ілетил)-1-(4-{[4-(дифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
N-(2-піролідін-1-ілетил)-1-(4-{[4-(дифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
N-(2-метоксіетил)-1-(4-{[4-(дифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;

1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
N-ізопропіл-1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
N-ізопропіл-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
N-(2-гідроксіетил)-1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
N-(2-гідроксіетил)-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-N-(2-піролідін-1-ілетил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-N-(2-піролідін-1-ілетил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-N-(1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-N-(1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-N-[3-(метилтіо)пропіл]-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
N-[3-(метилтіо)пропіл]-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
N-ізопропіл-1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
N-(2-гідроксіетил)-1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-N-(2-піролідін-1-ілетил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-N-(1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-N-[3-(метилтіо)пропіл]-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
N-метил-1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
N-метил-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
N-метил-1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[(4-фторфеніл)піперидин-1-іл]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[(3-феноксипропіл)аміно]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;
1-{4-[4-(4-фторфеніл)піперидин-1-іл]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід;

1-{4-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 1-{3-[4-(4-фторфеніл)птеридин-1-іл]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 N-піридин-3-ілметил-1-{3-[(2-тієн-3-ілетил)аміно]феніл}-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 1-{3-(циклогексилметиламіно)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 1-{4-[(2-феноксіетил)аміно]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 1-(3-{[1-(4-хлорфеніл)етил]аміно}феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 1-(3-{[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно}феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 N-піридин-3-ілметил-1-{3-(4-піримідин-2-іл)піперазин-1-іл}феніл}-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 1-(3-[1,4'-бпіперидиніл-1'-іл]феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 1-{3-[бензил(метил)аміно]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 N-ізопропіл-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]аміно}феніл)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 N-метил-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]аміно}феніл)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 N-(2-морфолін-4-ілетил)-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]аміно}феніл)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 N-тетрагідро-2H-піран-4-іл-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]аміно}феніл)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 N-піридин-3-ілметил-1-(3-{[4-(трифторметокси)бензил]аміно}феніл)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 1-{3-[(4-(трифторметил)феніл)аміно]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 1-(3-{[4-(метилфеніл)сульфоніл]аміно}феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 1-(3-{[4-(хлорфеніл)сульфоніл]аміно}феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;

N-піридин-3-ілметил-1-{3-[(тієн-2-іл)сульфоніл]аміно}феніл}-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 N-піридин-3-ілметил-1-(3-{[4-(трифторметокси)феніл]сульфоніл}феніл)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 1-(3-{[(2,4-дифторфеніл)сульфоніл]аміно}феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 1-(3-{[(3,4-дихлорфеніл)сульфоніл]аміно}феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензimidазол-5-карбоксамід;
 або їх фармацевтично прийнятні солі або N-оксиди.
 19. Спосіб лікування гіперпроліферативного порушення, що передбачає стадію введення ефективної кількості сполуки за п. 1.
 20. Спосіб за п. 19, що додатково передбачає стадію введення антинеопластичного, протипухлинного, антиангіогенного або хіміотерапевтичного агента.
 21. Спосіб за п. 19, де гіперпроліферативним порушенням є рак молочної залози, рак голови або рак ший.
 22. Спосіб за п. 19, де гіперпроліферативним порушенням є шлунково-кишковий рак.
 23. Спосіб за п. 19, де гіперпроліферативним порушенням є лейкоз.
 24. Спосіб за п. 19, де гіперпроліферативним порушенням є рак яєчника, бронха, легені або рак підшлункової залози.
 25. Спосіб за п. 19, де гіперпроліферативним порушенням є дрібноклітинний рак легені або рак ободової кишки.
 26. Спосіб за п. 19, де гіперпроліферативним порушенням є синусно-назальна НК/Т-клітинна лімфома, тестикулярний рак (семінома), рак щитовидної залози, злоякісна меланома, рак яєчника, аденокістозна карцинома, гострий мієлогенний лейкоз (AML), рак молочної залози, дитячий Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз, ангіосаркома, анапластична великоклітинна лімфома, карцинома ендометрія і карцинома передміхурової залози.

Даний винахід відноситься до N-заміщених бензimidазолільних сполук. Зокрема, даний винахід відноситься до N-заміщених бензimidазолільних сполук, які є інгібіторами протоонкогену c-Kit (що також називається KIT, CD117, рецептором фактора росту стовбурових клітин, рецептором фактора росту мастоцитів). Даний винахід відноситься також до (N1-заміщених) бензimidазолільних сполук, які є інгібіторами c-Kit.

Вважається, що протоонкоген c-Kit є важливим в ембріогенезі, меланогенезі, гематопоезі і патогенезі мастоцитозу, шлунково-кишкових пухлин та інших солідних пухлин, а також деяких лейкозів, таких як AML (гострий мієлобластний лейкоз). Відповідно до цього, бажано розробити нові сполуки, які є інгібіторами рецептора c-Kit.

Багато існуючих схем лікування гіперпроліферативних порушень (раку) використовують сполуки, які інгібують синтез ДНК. Механізм дії таких

сполук повинен бути токсичним для клітин, зокрема, для пухлинних клітин, що швидко діляться. Таким чином, їх широка токсичність може бути проблемою для пацієнта-суб'єкта. Однак досліджувалися інші підходи до протиракових агентів, які діють інакше, ніж інгібування синтезу ДНК, у спробі посилення селективності протиракової дії і зменшення за допомогою цього шкідливих побічних ефектів.

Відомо, що клітина може ставати раковою внаслідок перетворення частини цієї ДНК в онкоген (тобто ген, який, після активації, приводить до утворення злоякісних пухлинних клітин). Багато онкогенів кодують білки, які відхиляються від норми протеїнтирозинкіназами, здатними викликати переродження клітин. Іншим способом, надекспресія нормальної протоонкогенної тирозинкінази може також приводити до проліферативних порушень, які іноді приводять до злоякісного фенотипу.

Альтернативно, коекспресія рецепторної тирозинкінази та її спорідненого ліганду в одному і тому ж типі клітин може також приводити до злякисного переродження (малігнізації).

Рецепторні тирозинкінази є великими ферментами, які простягаються через клітинну мембрану і мають: (i) позаклітинний домен для факторів росту, таких як ліганд KIT (що також називається фактором стовбурових клітин (SCF), фактор Стіла (SLF) або фактор росту мастоцитів (MGF)), (ii) трансмембранний домен і (iii) внутрішньоклітинну частину, яка функціонує як кіназа для фосфорилування специфічних залишків тирозину у білках. Зв'язування ліганду KIT з тирозинкіназою KIT приводить до гомодимеризації рецептора, активації активності тирозинкінази KIT і подальшого фосфорилування різних білкових субстратів, багато з яких є ефекторами внутрішньоклітинної трансдукції сигналів. Ці події можуть приводити до посиленої проліферації клітин або стимуляції збільшеного виживання клітин. У випадку деяких рецепторних кіназ може також мати місце гетеродимеризація рецептора.

Відомо, що такі кінази часто аберантно експресуються у звичайних раках людини, таких як рак молочної залози, раки голови і шиї, шлунково-кишковий рак, такий як рак ободової кишки, ректальний рак або рак шлунку, лейкоз і рак яєчників, бронхів, легені або підшлункової залози. Експресія кінази KIT була документована у великій різноманітності злякисних пухлин людини, таких як мастоцитоз/мастоцитарний лейкоз, шлунково-кишкові стромальні пухлини (GIST), дрібноклітинні раки легені (SCLC), синусно-назальна НК/Т-клітинна лімфома, тестикулярний рак (семіном), рак щитовидної залози, злякисна меланома, рак яєчника, аденокістозна карцинома, гострий мієлогенний лейкоз (AML), рак молочної залози, дитячий Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз, ангіосаркома, анапластична великоклітинна лімфома, карцинома ендометрію і карцинома передміхурової залози. Припускалося, що кіназна активність KIT бере участь у патофізіології декількох з цих - і додаткових пухлинах - включаючи рак молочної залози, SCLC, GIST, гермінноми, лейкоз мастоцитів, нейробластоми, AML, меланому і рак яєчника.

Повідомлялося декілька механізмів активації KIT у пухлинних клітинах, включаючи активуючі мутації, аутокринну і паракринну активацію цієї рецепторної кінази її лігандом, втрату фосфатазної активності протеїнкінази і перехресну активацію іншими кіназами. Вважається, що механізми переродження, що ініціюються активуючими мутаціями, включають утворення димерів і збільшену внутрішню активність домену кінази, причому обидві ці події приводять до конститутивної ліганд-незалежної активації кінази і, можливо, зміненої субстратної специфічності. Більше тридцяти активуючих мутацій білка Kit були асоційовані з високо злякисними пухлинами у людей.

Таким чином, було загально визнано, що інгібітори рецепторних тирозинкіназ корисні як селективні інгібітори росту ракових клітин ссавців. Наприклад, Gleevec™ (також відомий як мезилат іматинібу, або STI571), інгібітор 2-

фенілпіримідинтирозинкінази, який інгібує кіназну активність продукту злитого гена BCR-ABL, був нещодавно схвалений Департаментом з контролю якості харчових продуктів, медикаментів і лікарських засобів США для лікування CML. Gleevec™, крім інгібування кінази BCR-ABL, інгібує також кіназу KIT і рецепторну кіназу PDGF, хоча він не є ефективним у відношенні всіх мутантних ізоформ кінази KIT. Стимульований Kit-лігандом ріст клітин MO7e лейкозу людини інгібується Gleevec™, який індукує також апоптоз у цих умовах. На противагу цьому, Gleevec™ не впливає на стимульований GM-CSF ріст клітин MO7e лейкозу людини. Далі, у нещодавніх клінічних дослідженнях з використанням Gleevec™ для лікування пацієнтів з GIST, захворюванням, в якому кіназа KIT бере участь у переродженні клітин, у багатьох пацієнтів було виявлене очевидне поліпшення.

Ці дослідження демонструють, яким чином інгібітори кінази KIT можуть лікувати пухлини, ріст яких залежить від активності кінази KIT. Інші інгібітори кінази виявляють навіть ще більшу кіназну селективність. Наприклад, 4-анілінохіназолінова сполука Tarceva™ інгібує тільки рецепторну кіназу EGF з високою ефективністю, хоча вона може інгібувати трансдукцію сигналу іншими рецепторними кіназами, можливо, внаслідок того факту, що ці рецептори гетеродимеризуються з рецептором EGF.

Хоча протиракові сполуки, такі як сполуки, описані вище, вносять значний внесок у дану галузь, існує постійна потреба у поліпшених протиракових фармацевтичних засобах, і бажана розробка нових сполук з кращою селективністю або ефективністю або зі зменшеними токсичністю або побічними ефектами.

[У патентах США №5990146 і 6218388] описані бензімідазоли для інгібування опосередкованої протеїнтирозинкіназою клітинної проліферації. [У патенті США №6348032] описаний спосіб інгібування пухлинних клітин похідними бензімідазолу. У міжнародній публікації патенту №WO 01/21634 описані похідні бензімідазолу і їх комбінаторні бібліотеки. У [міжнародній публікації патенту №WO 00/15222] описані злиті піридинові інгібітори цГМФ-фосфодіестерази. У [міжнародній публікації патенту №WO 01/12600] описані інгібітори Фактора Ха. У [міжнародній публікації патенту №WO 97/12613] описаний спосіб лікування і попередження запалення і атеросклерозу.

У [патенті США №6316474] описані антагоністи 2-бензил- і 2-гетероарилбензімідазолу NMDA/NR2b. У [патенті США №6479508] описані інгібітори вірусної полімерази. У [патенті США №6444617] описані діамідні похідні злитих гетероциклічних дикарбонових кислот або їх солі, гербіцид і їх застосування. У [патентах США №6087380, 6414008 і 6469039] описані дизаміщені біциклічні гетероцикли. У [патенті США №5118688] описані похідні тетрагідропіридонхінолону. У [патенті США №4975435] описані деякі 1Н-піроло[3,4-*b*]хінолін-1-он-9-аміно-2,3-дигідропохідні, застосовні для лікування тривоги. У [патенті США №6548524] описані ортосульфонамідобіциклічні гетероарилгідрокса-

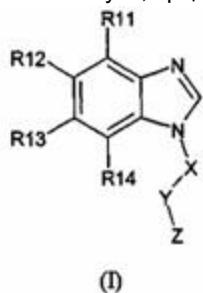
мові кислоти. У [патенті США №6348474] описані сульфонамідні сполуки.

У [патентах США №5972980 і 6001866] описаний спосіб лікування і попередження запалення і атеросклерозу. У [патенті США №5814651] описані прості дієфіри катехіну як селективні інгібітори PDEIV. У [патенті США №6329383] описані сполуки 2-аміно-5-піримідиноцтової кислоти. У [патенті США №5688809] описані похідні 5-гетероариліндолу. У [заявці на Європейський патент №EP 0846689] описані сполуки бензімідазолу. У [міжнародній публікації патенту №WO 00/59888] описані N-бензімідазолілметил- і N-індолілметилбензаміди і їх застосування як модулаторів CRF. У [міжнародній публікації патенту №WO 02/30886] описані гетероциклічні інгібітори ангиогенезу. У [патенті США №6162804] описані інгібітори тирозинкінази. У [патенті США №6465484] описані інгібітори ангиогенезу. У [міжнародній публікації патенту №WO 00/12089] описані нові інгібітори ангиогенезу.

У [публікації патенту Німеччини №DE 2244908] описані селективно проникні полімерні мембрани. У [заявці на Європейський патент №EP 0706795] описані сполуки простих дієфірів катехіну як інгібітори вивільнення TNF. У [міжнародній публікації патенту №WO 02/076960] описаний процес, опосередкований металами перехідного ряду. У [міжнародній публікації патенту №WO 02/059118] описаний спосіб N-(оксид)алкілювання карбоксамідів. У [міжнародній публікації патенту №WO 02/04425] описані інгібітори вірусної полімерази. У [міжнародній публікації патенту №WO 02/083143] описані антагоністи CXCR3. У [міжнародній публікації патенту №WO 01/57019] описані індолоні і бензімідазолоні інгібітори фактора Ха. У [заявці на Європейський патент №EP 1085372] описаний фотографічний матеріал, що має поліпшене відтворення кольору. У [міжнародній публікації патенту №WO 01/14342] описані похідні амінокарбонілзаміщеного бензімідазолу. У [міжнародній публікації патенту №WO 00/76501] описані антагоністи рецептора IL-8.

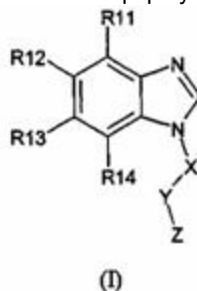
Таким чином, бажана розробка сполук, які виявляють інгібування Kit, для лікування онкології. Далі, такі сполуки можуть бути активними у випадку інших кіназ, таких як, наприклад, GIST, FLT3, гемопоетичні R-PTK, PDGFR- β або KDR, для збільшення ефективності у випадку мастоцитарних лейкозів, дрібноклітинного раку легень (SCLC), мастоцитозу, лейкозу, мієлодиспластичних порушень або залежних від ангиогенезу захворювань.

Сполуки, представлені формулою (I):



або їх фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид, корисні при лікуванні пухлин.

Даний винахід відноситься до сполуки, представлені формулою (I):

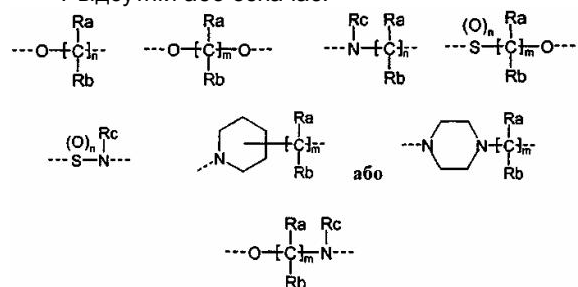


або її фармацевтично прийнятних солі або N-оксиду, де:

один з R11, R12, R13 і R14 означає -NR₃COR₃₁, -NR₃CONR₃R₃₁, -NR₃SO₂R₃₁, -CO₂R₃, -CO₂H, -C₀₋₈алкілNR₃R₃₁ або -CONR₃R₃₁; кожний інший незалежно означає F, Cl, C₀₋₃алкіл, C₀₋₈алкокси або -N(C₀₋₈алкіл)(C₀₋₈алкіл);

X означає циклічну або гетероциклічну групу, необов'язково заміщену 1-4 галогенами, -NR₃₂R₃₃, -NR₃₂COR₃₃, -NR₃₂CO₂R₃₃, -NR₃₂SO₂R₃₃, -OR₃₂, -SR₃₂, -SO₂R₃₂, -SO₂NR₃₂R₃₃, -CO₂R₃₂, -CO₂H, -CONR₃₂R₃₃, -C₀₋₈алкільними, -C₂₋₈алкенільними, -C₂₋₈алкінільними, -CN, CF₃, OCF₃, NO₂, оксо, циклільними або гетероциклільними замісниками;

Y відсутній або означає:



де точка приєднання до X може бути ліворуч або праворуч, як показано;

Ra і Rb означають, кожний незалежно, C₀₋₈алкіл або C₃₋₈циклоалкіл;

або Ra і Rb, взяті разом з C, до якого вони приєднані, утворюють насичене або частково ненасичене 3-10-членне кільце, що необов'язково містить 0-4 N, O, S, SO або SO₂ у вузлах кілець, за умови, що атоми N, O або S не знаходяться поряд один з одним у вузлах кілець;

Rc означає C₀₋₈алкіл;

або Rc, взятий з Ra або Rb, утворює 3-7-членне насичене або частково ненасичене кільце; m дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; за умови, що, коли m дорівнює 0 або 1, атоми N, O або S не знаходяться поряд один з одним у зв'язувальному містку N-X-Y-Z;

n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; за умови, що, коли n дорівнює 1, атоми N, O або S не знаходяться поряд один з одним у зв'язувальному містку N-X-Y-Z;

Z означає циклічну або гетероциклічну групу, необов'язково заміщену 1-5 незалежними галогенами, -NR₃₄R₃₅, -NR₃₄COR₃₅, -NR₃₄C(O)OR₃₅, -NR₃₄SO₂R₃₅, -OR₃₄, -SR₃₄, -SO₂R₃₄, -SO₂NR₃₄R₃₅, -

$C(O)OR_{34}$, $-CO_2H$, $-CONR_{34}R_{35}$, C_{0-8} алкільними, C_{2-8} алкенільними, C_{2-8} алкінільними, $-OC_{0-8}$ алкільними, $-SC_{0-8}$ алкільними, $-SO_2C_{0-8}$ алкільними, $-SO_2N(C_{0-8}алкіл)(C_{0-8}алкільними)$, $-C(O)OC_{0-8}$ алкільними, CN , CF_3 , NO_2 , оксо, циклічними або гетероциклічними замісниками; або, коли Y присутній, Z додатково може бути C_{0-8} алкіл- O - C_{0-8} алкілом, C_{0-8} алкіл- O - $C(O)$ - C_{0-8} алкілом або C_{0-8} алкіл- $C(O)$ - O - C_{0-8} алкілом; за умови, що, коли Y означає $-OCH_2-$, Z повинен бути заміщений 1-5 $-NR_{34}R_{35}$, $-NR_{34}COR_{35}$, $-NR_{34}C(O)OR_{35}$, $-NR_{34}SO_2R_{35}$, $-OR_{34}$, $-SR_{34}$, $-SO_2R_{34}$, $-SO_2NR_{34}R_{35}$, $-CO_2R_{34}$, $-CO_2H$, $-CONR_{34}R_{35}$, C_{0-8} алкільними, C_{2-8} алкенільними, C_{2-8} алкінільними, CF_3 , NO_2 , оксо, циклічними або гетероциклічними замісниками;

за умови, що, коли Y означає $NHCH_2-$, Z повинен бути заміщений 1-5 галогенами, $-NR_{34}R_{35}$, $-NR_{34}COR_{35}$, $-NR_{34}C(O)OR_{35}$, $-NR_{34}SO_2R_{35}$, $-OR_{34}$, $-SR_{34}$, $-SO_2R_{34}$, $-SO_2NR_{34}R_{35}$, $-CO_2R_{34}$, $-CO_2H$, $-CONR_{34}R_{35}$, C_{0-8} алкільними, C_{2-8} алкенільними, C_{2-8} алкінільними, CF_3 , NO_2 , оксо, циклічними або гетероциклічними замісниками;

за умови, що, коли Y відсутній, X і Z не можуть містити N ;

R_3 , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} і R_{35} означають незалежно C_{0-8} алкіл, заміщений гетероциклічним або OH -замісниками; CF_3 , CHF_2 , $-C_{0-8}$ алкіл- O - C_{0-8} алкіл, $-C_{0-8}$ алкіл- $N(C_{0-8}алкіл)(C_{0-8}алкіл)$, $-C_{0-8}$ алкіл- $S(O)_{0-2}$ - C_{0-8} алкіл або $-C_{0-8}$ алкіл- $S(O)_2N(C_{0-8}алкіл)(C_{0-8}алкіл)$.

В одному аспекті, даний винахід відноситься до сполуки, представленої формулою (I), або її фармацевтично прийнятних солі або N -оксиду, де R_{12} означає $-NR_3COR_{31}$, $-NR_3CONR_3R_{31}$, $-NR_3SO_2R_{31}$, $-CO_2R_3$, $-CO_2H$, $-C_{0-8}алкілNR_3R_{31}$ або $CONR_3R_{31}$; і інші змінні є такими, як описано вище для формули (I).

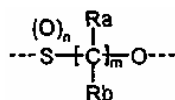
В іншому аспекті, даний винахід відноситься до сполуки, представленої формулою (I), або її фармацевтично прийнятних солі або N -оксиду, де R_{12} означає $-CONR_3R_{31}$; і інші змінні є такими, як описано вище для формули (I).

В одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки, представленої формулою (I), або її фармацевтично прийнятних солі або N -оксиду, де R_{12} означає $-CONR_3R_{31}$; X означає цикліл; і інші змінні є такими, як описано вище для формули (I).

В іншому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки, представленої формулою (I), або її фармацевтично прийнятних солі або N -оксиду, де R_{12} означає $-CONR_3R_{31}$; X означає гетероцикліл; і інші змінні є такими, як описано вище для формули (I).

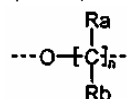
Ще в одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки, представленої формулою (I), або її фармацевтично прийнятних солі або N -оксиду, де R_{12} означає $-CONR_3R_{31}$; X означає цикліл; Y відсутній, і інші змінні є такими, як описано вище для формули (I).

Ще в одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки, представленої формулою (I), або її фармацевтично прийнятних солі або N -оксиду, де R_{12} означає $-CONR_3R_{31}$; X означає цикліл; Y означає



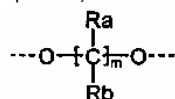
і інші змінні є такими, як описано вище для формули (I).

Ще в одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки, представленої формулою (I), або її фармацевтично прийнятних солі або N -оксиду, де R_{12} означає $-CONR_3R_{31}$; X означає цикліл; Y означає



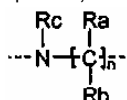
і інші змінні є такими, як описано вище для формули (I).

Ще в одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки, представленої формулою (I), або її фармацевтично прийнятних солі або N -оксиду, де R_{12} означає $-CONR_3R_{31}$; X означає цикліл; Y означає



і інші змінні є такими, як описано вище для формули (I).

Ще в одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки, представленої формулою (I), або її фармацевтично прийнятних солі або N -оксиду, де R_{12} означає $-CONR_3R_{31}$; X означає цикліл; Y означає



і інші змінні є такими, як описано вище для формули (I).

Як використано у даному описі, якщо не вказано інше, «алкіл», а також інші групи, що мають префікс «алк», такі як, наприклад, алкокси, алканіл, алкеніл, алкініл і т. п., означають ланцюги вуглецю, які можуть бути лінійними або розгалуженими або їх комбінаціями. Приклади алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор- і трет-бутіл, пентил, гексил, гептил і т. п. «Алкеніл», «алкініл» та інші подібні терміни включають ланцюги вуглецю, які мають щонайменше один ненасичений зв'язок вуглець-вуглець.

Як використано у даному описі, « C_{0-8} алкіл» означає алкіл, що має 0-4 атоми вуглецю, тобто 0, 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю у прямій або розгалуженій конфігурації. Алкіл, що не має вуглецю, є воднем, коли цей алкіл є кінцевою групою. Алкіл, що не має вуглецю, є прямим зв'язком, коли алкіл є містчковою (зв'язувальною) групою.

Терміни «циклоалкіл», «карбоциклічне кільце», «циклічний» або «цикліл» означають 3-10-членні моно- або поліциклічні ароматичні, частково ароматичні або неароматичні карбоциклічні кільця, що не містять гетероатомів, і включають моно-, бі- і трициклічні насичені карбоцикли, а також конденсовані і сполучені містчковими зв'язками системи. Такі конденсовані кільцеві системи можуть включати одне кільце, яке є частково або повністю не-

насиченим, таке як бензольне кільце, для утворення конденсованих кільцевих систем, таких як бензоконденсовані карбоцикли. Циклоалкіл включає такі кільцеві системи, як спіроконденсовані кільцеві системи. Приклади циклоалкілних і карбоциклічних кілець включають C_{3-8} -циклоалкіл, такий як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і декагідронафталін, адамантан, інданіл, 1,2,3,4-тетрагідронафталін і т. п.

Термін «галоген» включає атоми фтору, хлору, бром і йоду.

Термін «карбамоїл», якщо не вказано інше, означає $C(O)-NH-$ або $NH-C(O)-$.

Термін «арил» добре відомий хімікам. Переважними арильними групами є феніл і нафтил.

Термін «гетероарил» добре відомий хімікам. Цей термін включає 5- або 6-членні гетероарильні кільця, що містять 1-4 гетероатоми, вибрані з кисню, сірки і азоту, в яких кисень і сірка не знаходяться поряд один з одним. Прикладами таких гетероарильних кілець є фурил, тієніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл і триазиніл. Термін «гетероарил» включає гетероарильні кільця з конденсованими карбоциклічними кільцевими системами, які є частково або повністю ненасиченими, такими як бензольне кільце, і утворюють бензоконденсований гетероарил. Наприклад, бензімідазол, бензоксазол, бензотіазол, бензофуран, хінолін, ізохінолін, хіноксалін і т. п.

Якщо не вказано інше, терміни «гетероциклічне кільце», «гетероцикл», «гетероциклічний» і «гетероцикліл» є еквівалентними і визначаються як циклічні, але також містять один або більше атомів, вибраних незалежно з N, O і S (і N-, і S-оксидів), за умови, що такі похідні виявляють придатні і стабільні валентності і виключають частини, що містять зв'язки $O-O$, $S(O)_n-S(O)_n$, $S(O)_n-O$, де $n=0-2$. Ці терміни включають 4-8-членні насичені кільця, що містять один або два гетероатоми, вибрані з кисню, сірки і азоту. Приклади гетероциклічних кілець включають азетидин, оксетан, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, оксепан, оксокан, тітан, тіазолідин, оксазолідин, оксазетидин, піразолідин, ізоксазолідин, ізотіазолідин, тетрагідротіофен, тетрагідротіопіран, тіспан, тіокан, азетидин, піролідин, піперидин, азепан, азокан, [1,3]діоксан, оксазолідин, піперазин, гомопіперазин, морфолін, тіоморфолін і т. п. Інші приклади гетероциклічних кілець включають окиснені форми сірководнею. Таким чином, тетрагідротіофен-1-оксид, тетрагідротіофен-1,1-діоксид, тіоморфолін-1-оксид, тіоморфолін-1,1-діоксид, тетрагідротіопіран-1-оксид, тетрагідротіопіран-1,1-діоксид, тіазолідин-1-оксид і тіазолідин-1,1-діоксид також повинні розглядатися як гетероциклічні кільця. Термін «гетероциклічний» включає також конденсовані кільцеві системи, у тому числі конденсовані системи $het-het$, і можуть включати карбоциклічне кільце, яке є частково або повністю ненасиченим, таке як бензольне кільце, з утворенням бензоконденсованих гетероциклів. Наприклад, 3,4-дигідро-1,4-

бензодіоксин, тетрагідрохінолін, тетрагідроізохінолін і т. п.

Сполуки, описані у даному описі, можуть містити один або декілька асиметричних центрів і можуть, отже, давати діастереомери і оптичні ізомери. Даний винахід включає всі такі можливі діастереомери, а також їх рацемічні суміші, їх по суті чисті розділені енантіомери, всі можливі геометричні ізомери і їх фармацевтично прийнятні солі. Наведена вище формула I показана без точної стереохімії у певних положеннях. Даний винахід включає всі стереоізомери і їх фармацевтично прийнятні солі. Далі, включені також суміші стереоізомерів, а також виділені конкретні стереоізомери. При здійсненні синтетичних методик, що використовуються для одержання таких сполук, або при використанні методів рацемізації або епімеризації, відомих фахівцям у даній галузі, продуктами таких методів можуть бути суміші стереоізомерів.

Даний винахід включає також фармацевтичну композицію, яка містить сполуки формули I у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм.

Переважно, композиція містить фармацевтично прийнятний носій і нетоксичну терапевтично ефективну кількість сполуки формули I, як описано вище (або її фармацевтично прийнятних солі або N-оксиду).

Крім того, у переважному варіанті здійснення, даний винахід включає фармацевтичну композицію для лікування захворювання за допомогою інгібування c-Kit-кінази, яка може бути c-Kit-кіназою дикого типу або мутантною формою цього білка, що містить фармацевтично прийнятний носій і нетоксичну терапевтично ефективну кількість сполуки формули I, як описано вище (або її фармацевтично прийнятних солі або N-оксиду).

Сполуки і композиції даного винаходу є ефективними при лікуванні осавців, таких як, наприклад, людина.

Термін «фармацевтично прийнятні солі» відноситься до солей, одержаних з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ і кислот. Коли сполука даного винаходу є кислотною, її відповідна сіль може бути зручним чином одержана з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ, включаючи неорганічні і органічні основи. Солі, одержані з таких неорганічних основ, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді (двовалентної і одновалентної), тривалентного заліза і двовалентного заліза, літію, магнію, марганцю (тривалентного і двовалентного), калію, натрію, цинку і т. п. Особливо переважними є солі амонію, кальцію, магнію, калію і натрію. Солі, одержані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, а також циклічних амінів і заміщених амінів, таких як ті, що зустрічаються у природі, і синтезовані заміщені аміни. Інші фармацевтично прийнятні органічні нетоксичні основи, з яких можуть бути утворені солі, включають іонообмінні смоли, такі як, наприклад, аргінін, бетаїн, кофеїн, N',N'-дибензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-

етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінові смоли, прокаїн, пурина, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін і т. п.

Коли сполука даного винаходу є основною, її відповідна сіль може бути зручним чином одержана з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи неорганічні і органічні кислоти. Такі кислоти включають, наприклад, оцтову, бензолсульфову, бензойну, камфорсульфову, лимонну, етансульфову, фумарову, глюконову, глютамінову, бромистоводневу, хлористоводневу, ізетіонову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдалеву, метансульфову, слизову, азотну, памову, пантотенову, фосфорну, бурштинову, сірчану, винну, п-толуолсульфову кислоту і т. п. Особливо переважними є лимонна, хлористоводнева, малеїнова, фосфорна, сірчана, метансульфорова і винна кислоти.

Фармацевтичні композиції даного винаходу містять сполуку, представлену формулою I (або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид), як активний інгредієнт, фармацевтично прийнятний носій і необов'язково інші терапевтичні інгредієнти або ад'юванти. Ці композиції включають композиції, придатні для перорального, ректального, місцевого і парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове і внутрішньовенне) введення, хоча найбільш відповідний спосіб у будь-якому конкретному випадку буде залежати від конкретного хазяїна і характеру і тяжкості станів, для яких вводиться цей активний інгредієнт. Фармацевтичні композиції можуть бути зручним чином представлені в одиничній дозованій формі і приготовані будь-яким зі способів, добре відомих у галузі фармації.

На практиці, сполуки, представлені формулою I, або їх фармацевтично прийнятні солі або N-оксиди даного винаходу можуть бути об'єднані як активний інгредієнт в однорідній суміші з фармацевтичним носієм відповідно до загальноприйнятих способів фармацевтичного компаундування. Носій може приймати велику різноманітність форм в залежності від форми препарату, бажаної для введення, наприклад, перорального або парентерального (включаючи внутрішньовенне) введення. Таким чином, фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути представлені у вигляді дискретних одиниць, придатних для перорального введення, таких як капсули, облатки або таблетки, кожна з яких містить задану кількість активного інгредієнта. Далі, композиції можуть бути представлені у вигляді порошку, у вигляді гранул, у вигляді розчину, у вигляді суспензії у водній рідині, у вигляді безводної рідини, у вигляді емульсії типу масло-у-воді або у вигляді емульсії типу вода-у-маслі. Крім звичайних дозованих форм, вказаних вище, сполука, представлена формулою I, або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид можуть бути також введені з використанням засобу регульованого вивільнення і/або пристрою для доставки. Такі композиції можуть бути приготовані будь-яким зі способів фармації. Звичайно, такі способи включають стадію об'єднання активного

інгредієнта з носієм, який складається з одного або декількох необхідних інгредієнтів. Звичайно, композиції готують однорідним і ретельним змішуванням активного інгредієнта з рідкими носіями або тонко подрібненими твердими носіями, або тими й іншими. Потім цей продукт може бути сформований відповідним чином у бажану форму доставки.

Таким чином, фармацевтичні композиції даного винаходу можуть включати фармацевтично прийнятний носій і сполуку або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид формули I. Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі і N-оксиди можуть бути включені у фармацевтичні композиції у комбінації з однією або декількома іншими терапевтично активними сполуками.

Фармацевтичні композиції даного винаходу включають фармацевтично прийнятну ліпосомну форму, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятні сіль або N-оксид.

Використовуваний фармацевтичний носій може бути, наприклад, твердим, рідким або газоподібним. Приклади твердих носіїв включають лактозу, гіпс, сахарозу, тальк, желатин, агар, пектин, арабійську камедь, стеарат кальцію і стеаринову кислоту. Прикладами рідких носіїв є цукровий сироп, арахісова олія, оливкова олія і вода. Приклади газоподібних носіїв включають діоксид вуглецю і азот.

У приготуванні композицій для пероральної дозованої форми може бути використане будь-яке придатне фармацевтичне середовище. Наприклад, вода, гліколі, масла, спирти, ароматизуючі агенти, консерванти, барвники і т. п. можуть бути використані для утворення пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, еліксири і розчини; у той час як такі носії, як крохмаль, цукор, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранулюючі агенти, змочувальні агенти, зв'язувальні агенти, дезінтегруючі агенти і т. п. можуть бути використані для утворення пероральних твердих препаратів, таких як порошки, капсули і таблетки. Внаслідок легкості введення, таблетки і капсули є переважними пероральними дозованими одиницями, де використовуються тверді фармацевтичні носії. Необов'язково таблетки можуть мати покриття, що наноситься стандартними водними або неводними способами.

Таблетка, що містить композицію даного винаходу, може бути приготована пресуванням або формуванням, необов'язково з одним або декількома допоміжними інгредієнтами або ад'ювантами. Пресовані таблетки можуть бути одержані пресуванням у відповідній таблетувальній машині активного інгредієнта у вільно текучій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково змішані зі зв'язувальним агентом, змочувальним агентом, інертним розріджувачем, поверхнево-активним або диспергуючим агентом або іншим подібним ексципієнтом. Такими ексципієнтами можуть бути, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючі і диспергуючі агенти, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальні агенти, наприклад,

крохмаль, желатин або аравійська камедь; і змащувальні агенти, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть не мати покриття або бути покриті з використанням відомих способів для затримки дезінтеграції і абсорбції у шлунково-кишковому тракті і можуть забезпечувати, таким чином, уповільнене вивільнення протягом більш тривалого періоду часу. Наприклад, може бути використана така речовина для уповільненого вивільнення, як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат.

У твердих желатинових капсулах активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном. У м'яких желатинових капсулах активний інгредієнт змішаний з водою або масляним середовищем, наприклад, арахісовою олією, рідким парафіном або оливковою олією. Формовані таблетки можуть бути приготовані формуванням у відповідній машині суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. Кожна таблетка, переважно, містить приблизно від 0,05мг до приблизно 5г активного інгредієнта, і кожна облатка або капсула містить переважно приблизно від 0,05мг до 5г активного інгредієнта.

Наприклад, форма, призначена для перорального введення людині, може містити приблизно від 0,5мг до приблизно 5г активного агента, компаундованого з відповідною і зручною кількістю матеріалу-носія, яка може варіюватися приблизно від 5% до приблизно 95% всієї композиції. Одиничні дози формовані будуть звичайно містити приблизно від 1мг до приблизно 2г активного інгредієнта, звичайно 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг, 500мг, 600мг, 800мг або 1000мг.

Фармацевтичні композиції даного винаходу, придатні для парентерального введення, можуть бути приготовані у вигляді розчинів або суспензій активних сполук у воді. Може бути включена поверхнево-активна сполука, така як, наприклад, гідроксипропілцелюлоза. Можуть бути також приготовані дисперсії у гліцерині, рідких поліетиленгліколях і їх сумішах у маслах. Далі, може бути включений консервант для запобігання шкідливому росту мікроорганізмів.

Фармацевтичні композиції даного винаходу, придатні для введення ін'єкцією, включають стерильні водні розчини або дисперсії. Крім того, ці композиції можуть бути у формі стерильних порошоків для негайного приготування таких стерильних ін'єкційних розчинів або дисперсій. У всіх випадках, кінцева ін'єкційна форма повинна бути стерильною і повинна бути ефективно текучою для легкого введення за допомогою шприца. Фармацевтичні композиції повинні бути стабільними в умовах приготування і зберігання; таким чином, вони повинні бути захищені від забруднюючої дії мікроорганізмів, таких як бактерії і гриби. Носієм може бути розчинник або диспергуюче середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь), рослинні олії і їх відповідні суміші.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути у формі, придатній для місцевого застосування, такої як, наприклад, аерозоль, крем, мазь, лосьйон, присипка або т. п. Далі, композиції можуть бути у формі, придатній для використання у трансдермальних пристроях. Такі форми можуть бути приготовані з використанням сполуки, представленої формулою I даного винаходу, або її фармацевтично прийнятних солі або N-оксиду з використанням загальноприйнятих способів обробки. Як приклад, крем або мазь готують змішуванням гідрофільного матеріалу і води з приблизно від 5мас.% до приблизно 10мас.% сполуки для утворення крему або мазі, що мають бажану консистенцію.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути у формі, придатній для ректального введення, де носій є твердою речовиною. Переважно, ця суміш утворює супозиторії з одиничною дозою. Відповідні носії включають олію какао та інші речовини, що звичайно використовуються у даній галузі. Супозиторії можуть бути сформовані відповідним чином спочатку змішуванням даної композиції з таким, що розм'якшується або плавиться, носієм (носіями), з подальшим охолодженням і формуванням у форми.

Крім згаданих вище інгредієнтів-носіїв, описані вище фармацевтичні композиції можуть включати, за потребою, один або декілька інгредієнтів-носіїв, таких як розріджувачі, буфери, ароматизуючі агенти, зв'язувальні речовини, поверхнево-активні агенти, загусники, змащувальні речовини, консерванти (включаючи антиоксиданти) і т. п. Крім того, можуть бути включені інші ад'юванти для надання цій формі ізотонічності з кров'ю передбачуваного реципієнта. Композиції, що містять сполуку, описану формулою I, або її фармацевтично прийнятні солі або N-оксиди, можуть бути також приготовані у порошокоподібній або рідкій формі концентрату.

Звичайно, рівні дози близько від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 750мг/кг маси тіла на день корисні при лікуванні згаданих вище станів або, альтернативно, від приблизно 0,5мг до приблизно 75г на пацієнта на день. Наприклад, рак молочної залози, раки голови і шиї і шлунково-кишковий рак, такий як рак ободової кишки, ректальний рак або рак шлунку, можуть ефективно лікуватися введенням приблизно 0,01-500мг сполуки на кілограм маси тіла на день або, альтернативно, приблизно від 0,5мг до приблизно 50г на пацієнта на день.

Подібним чином, лейкоз, рак яєчника, бронхіальний рак, рак легені і підшлункової залози можуть ефективно лікуватися введенням приблизно 0,01-500мг сполуки на кілограм маси тіла або, альтернативно, приблизно від 0,5мг до приблизно 50г на пацієнта на день.

Мастоцитоз/мастоцитарний лейкоз, шлунково-кишкові стромальні пухлини (GIST), дрібноклітинний рак легені (SCLC), рак ободової кишки, синусоназальна НК/Т-клітинна лімфома, тестикулярний рак (семінома), рак щитовидної залози, злоякісна меланома, рак яєчника, дитячий Т-клітинний лімфобластний лейкоз, ангіосаркома, анапластична великоклітинна лімфома, рак ендометрію і рак передміхурової залози можуть ефективно лікува-

тися введенням приблизно 0,01-500мг сполуки на кілограм маси тіла на день або, альтернативно, приблизно від 0,5мг до приблизно 50г на пацієнта на день.

Однак зрозуміло, що конкретний рівень дози для кожного конкретного пацієнта буде залежати від різноманітних факторів, включаючи вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, час введення, спосіб введення, швидкість екскреції, комбінацію лікарських засобів і тяжкість конкретного захворювання, що підлягає лікуванню.

Сполуки даного винаходу або їх фармацевтично прийнятні солі або N-оксиди можуть ефективно вводитися разом з іншими протираковими терапевтичними сполуками. Наприклад, цитотоксичні агенти та агенти, що інгібують ангіогенез, можуть бути корисними супутніми агентами зі сполуками даного винаходу. Таким чином, даний винахід включає композиції, що містять сполуки, представлені формулою I, або їх фармацевтично прийнятні солі або N-оксид і цитотоксичний агент або агент, що інгібує ангіогенез. Кількість кожного може бути терапевтично ефективною кількістю окремо, у цьому випадку адитивні дії можуть подолати раки, стійкі до лікування з використанням мототерапії. Кількість кожного з них може бути також субтерапевтичною, для мінімізації шкідливих ефектів, зокрема, у чутливих пацієнтів.

Зрозуміло, що лікування раку залежить від типу раку. Наприклад, рак легені лікують шляхом, відмінним від першочергової терапії раку ободової кишки або молочної залози. Наприклад, навіть у випадку раку легені першочергова терапія відрізняється від терапії другої черги, яка, у свою чергу, відрізняється від терапії третьої черги. Щойно діагностовані пацієнти можуть лікуватися з використанням схеми лікування цисплатином. Якщо вона є неуспішною, їх переводять на терапію другої черги, наприклад, з використанням таксану. Наярешті, якщо і ця терапія є неуспішною, вони можуть бути переведені на терапію з використанням інгібітору тирозинкінази EGFR як терапії третьої черги. Далі, процес регламентованого санкціонування відрізняється від країни до країни. Таким чином, схвалені схеми лікування можуть відрізнятися від країни до країни. Незважаючи на це, сполуки даного винаходу або їх фармацевтично прийнятні солі або N-оксиди можуть вигідним чином вводитися разом або у комбінації з іншими такими протираковими терапевтичними сполуками. Такі інші сполуки включають, наприклад, різні цитотоксичні агенти (алкілюючі агенти, інгібітори ДНК-топізомераз, антиметаболіти, речовини, що зв'язують тубулін); інгібітори ангіогенезу; і різні інші форми терапевтичних речовин, включаючи інгібітори кінази, такі як Tarceva, моноклональні антитіла і протиракові вакцини. Інші сполуки, які можуть вводитися вигідним чином зі сполуками даного винаходу, включають доксорубіцин, вінкрестин, цисплатин, карбоплатин, гемцитабін і таксани. Таким чином, композиції даного винаходу включають сполуку формули I або її фармацевтично прийнятні солі або N-оксид і антинеопластичний, протипухлинний, антиангіогенний або хіміотерапевтичний агент.

Сполуки даного винаходу або їх фармацевтично прийнятні солі або N-оксиди можуть також ефективно вводитися разом з іншими терапевтичними сполуками, що не відносяться до ракової терапії. Наприклад, терапевтичні агенти, ефективні для ослаблення шкідливих побічних ефектів, можуть бути корисними ко-агентами зі сполуками даного винаходу.

Аналіз на інгібування c-Kit в інтактних клітинах

Здатність сполук інгібувати тирозинкіназу активність c-Kit визначали в аналізі ELISA на основі клітин з використанням клітинної лінії H526 (ATCC #CRL-5811), яка була початково одержана з дрібноклітинного раку легені людини. Цей аналіз визначає здатність сполук блокувати стимульоване лігандом фосфорилування тирозину c-Kit-рецепторного білка дикого типу, який ендогенно експресується у клітинах H526. Клітини заздалегідь інкубували зі сполуками при різних концентраціях перед додаванням фактора стовбурових клітин (SCF), ліганду для c-Kit-рецепторної тирозинкінази. Потім готували лізати клітин і білок c-Kit захоплювали на покритий антитілом проти c-Kit 96-ямковий планшет ELISA. Потім вміст фосфотирозину рецепторного білка піддавали моніторингу кількісним визначенням ступеня зв'язування антитіла, яке розпізнає тільки фосфорильовані залишки тирозину у захопленому білку. Використовуване антитіло має репортерний фермент (наприклад, пероксидазу хрому, HRP), ковалентно приєднаний так, що зв'язування антитіла з фосфорильованим c-Kit може бути визначене кількісно інкубуванням з відповідним субстратом HRP.

Використовували наступні вихідні реагенти:

Буфер для лізису клітин:

50mM Tris-HCl, pH7,4

150mM NaCl

10% гліцерин

1% Тритон X-100

0,5mM EDTA

1мкг/мл лейпептин

1мкг/мл апротинін

1mM ортованадат натрію

Анти-c-Kit-антитіло:

0,5мкг/мл анти-c-Kit-Ab-3 (Lab Vision, catalog #MS289P1) в 50mM бікарбонаті натрію, pH9.

Планшети для аналізу ELISA:

Планшети для аналізу ELISA готують додаванням 100мкл анти-c-Kit-антитіла у кожен ямок 96-ямкового планшета Microlite-2 (Dynex, catalog #7417) з подальшим інкубуванням при 37°C протягом 2 годин. Потім ямки промивають двічі 300мкл промивального буфера.

Промивальний буфер для планшета:

PBS, що містить 0,5% Твін-20 (PBST).

Середовище для аналізу клітин:

RPMI з 0,1% BSA.

pY20-HRP:

25мг/мл pY20-HRP (Calbiochim, catalog #525320) у PBS, що містить 0,5% Твін-20, 5% BSA, 1mM ортованадат натрію.

Субстрат HRP:

Хемілюмінесцентний детектуючий реагент (Pierce, catalog #37075).

Протокол аналізу:

Культури клітин H526, що ростуть у RPMI з 10% фетальною телячою сироваткою, збирали центрифугуванням, промивали двічі PBS і суспендували у середовищі для аналізу клітин. Потім клітини розподіляли у V-донний 96-ямковий планшет при $7,5 \times 10^4$ клітин на ямку в 100мкл середовища для аналізу клітин.

Розведення сполук готували з 10мМ вихідних розчинів у ДМСО розведенням у середовищі для аналізу клітин, причому кінцева концентрація ДМСО у цьому аналізі становила 0,1%. В ямки для інкубування сполук додавали 50мкл сполуки, що тестується (сполуки оцінюють при концентраціях між 0,1нМ і 100мкМ); в ямки позитивного і негативного контролю додавали 50мкл середовища для аналізу клітин, що містить 0,1% ДМСО. Потім клітини інкубували зі сполукою при 37°C протягом 3 годин. Потім додавали SRF (R&D Systems, catalog #255-SC-010), для стимуляції Kit-рецептора та індукції фосфорилювання його тирозину. Потім 10мкл розчину 1,6мкг/мл SCF додавали у середовище для аналізу клітин у всі ямки, крім ямки негативного контролю, і ці клітини інкубували ще протягом 15 хвилин при 37°C. Після додавання охолодженого на льоді PBS планшет центрифугували при 1000об./хв., середовище видаляли аспірацією і осад клітин лізували додаванням 120мкл охолодженого на льоді буфера для лізису клітин на ямку. Планшет витримували на льоді протягом 20 хвилин і потім 100мкл лізатів клітин з кожної ямки переносили в ямки планшету для аналізу ELISA та інкубували при 4°C протягом 16 годин.

Після інкубування клітинних лізатів у планшеті ELISA ямки промивали 4 рази 300мкл промивального буфера, потім у кожну ямку додавали 100мкл детектуючого фосфотирозин анти-pY20-HRP-антитіла і планшет інкубували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім ямки промивали 4 рази 300мкл промивального буфера. Потім у кожну ямку додавали хемілюмінесцентний субстрат HRP для люмінометричного визначення кількості кон'югату антифосфотирозин-HRP, зв'язаного з планшетом.

Порівняння сигналів аналізу, одержаних у присутності сполуки, з сигналами позитивного і негативного контролю (клітини, інкубовані у присутності або за відсутності SCF без доданої сполуки), дозволяє визначити ступінь інгібування фосфорилювання тирозину рецептора c-Kit протягом діапазону концентрацій сполук. Ці величини інгібування будували у вигляді сигмоїдальної кривої доза-відповідь для визначення величин IC_{50} (тобто концентрації сполуки, яка інгібує SCF-індуковане фосфорилювання тирозину білка c-Kit на 50%).

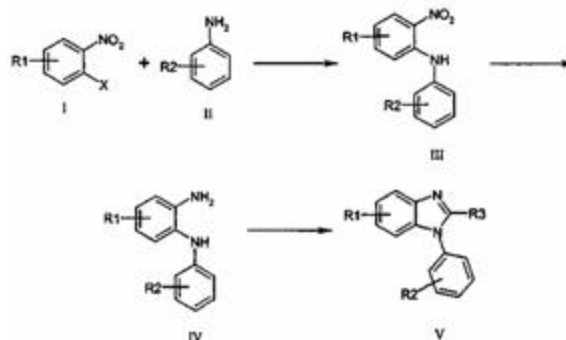
Сполуки прикладів даного винаходу зменшували рівень SRF-індукованого фосфорилювання тирозину c-Kit в інтактних клітинах H526, як визначено в описаному вище аналізі, з величинами IC_{50} між 15мкМ і 0,1нМ.

Експериментальна частина

Сполуки прикладів даного винаходу одержували відповідно до наступних методик, проілюстрованих на наведених нижче схемах. Відповідні розчинники, температури, тиски та інші умови реакції можуть бути легко вибрані середнім фахівцем

у даній галузі. Подібним чином, відповідні вихідні речовини можуть бути комерційно доступними або легко одержані фахівцем у даній галузі.

Схема 1

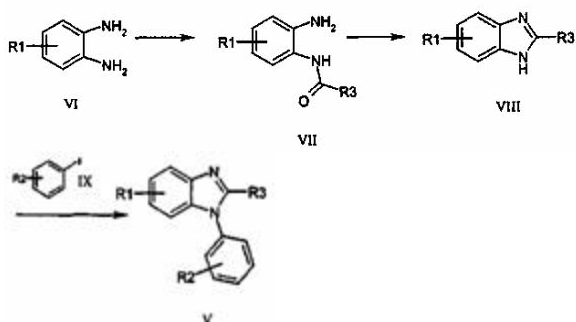


На схемі 1 діариламіни (III) можуть бути одержані конденсацією нітробензолів (I, X=F, OMS, OTs) із заміщеними анілінами (II). Зв'язування анілінів (II) може бути також досягнуте, де X=F, Br, Cl, OTf, з використанням опосередкованих Pd(0) умов типу Бухвальда-Хартвіга (таких, як описано в [J. Organic Chem., (1996), 61(21), 7240]) або з каталізаторами Cu(I) і основою (наприклад, K_2CO_3). Відновлення сполуки III з утворенням фенолендіамінів (IV) може бути досягнуте з використанням, наприклад, водню у присутності відповідного перехідного металу як каталізатора (паладію, платини, рутенію, нікелю), заліза, цинку або олова у кислотних умовах, з гідросульфідом натрію або дигідратом хлориду олова (II). Циклізація сполуки IV до бензімідазолів (V) може бути досягнута реакцією відповідної карбонової кислоти, галогенангідриду кислоти, ангідриду кислоти або ортоформіату (наприклад, $(MeO)_3CH$) і кислоти, такої як мурашина кислота або п-толуолсульфонова кислота. У визначених умовах, що використовуються для відновлення сполук III, наприклад, з використанням порошку заліза у мурашиній кислоті, перетворення в бензімідазоли V може бути досягнуте в одній посудині. Включення триметилортоформіату у суміш для гідратування зі сполукою III також робить можливим пряме перетворення у сполуку V.

Схема 2 нижче показує, що утворення N-арилбензімідазолів (V) також може бути виконане за допомогою наведеного способу, за яким NH-бензімідазоли (VIII) можуть бути ариловані в опосередкованих Pd(0) умовах, як описано в J. Amer. Chem. Soc., (2000), 122, 7600. Розділення одержаних регіоізомерів може бути досягнуте з використанням ряду методів, відомих фахівцям у даній галузі, включаючи, але, не обмежуючись ними, хроматографічні методи або кристалізацію з відповідного розчинника. Бензімідазоли (VIII) можуть бути одержані циклізацією анілідів (VII) кислотами, такими як, але, не обмежуючись ними, оцтова, п-толуолсульфонова, хлористоводнева, сірчана або фосфорна кислота. У свою чергу, аніліди (VII) можуть бути одержані реакцією о-фенолендіамінів з галогенангідридами або ангідридами кислот або з карбоновими кислотами у присутності відповідних зв'язувальних реагентів, відомих фахівцям у даній

галузі, таких як, але, не обмежуючись ними, EDC, DCC, HOAt, HOBT, NATU, TBTU або CDI, включаючи версії вказаних реагентів фази розчину на твердих носіях. Якщо $R_3=H$, такі сполуки, як сполуки VII, можуть бути одержані формулюванням сполуки VI алкілформіатами (наприклад, метилформіатом). В описаних способах перетворення сполуки VI у сполуку VII може також приводити до часткового або повного перетворення сполуку VIII.

Схема 2

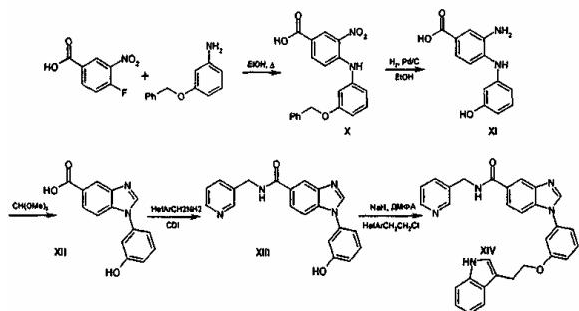


Функціональні групи R_1 і R_2 можуть бути включені у молекули-мішені за допомогою відповідного вибору вихідних сполук, наприклад, типу сполук I, II, VI і IX. Якщо кінцева функціональна група є недоступною безпосередньо при використанні даного способу або, якщо така функціональна група може бути погіршена під час подальшої хімії при одержанні кінцевої молекули, можуть бути використані альтернативні функціональні групи і потім перетворені у кінцеву бажану функціональну групу способами і в тих точках даної послідовності реакцій, які можуть бути легко визначені фахівцем у даній галузі.

Наприклад, не вичерпний перелік таких перетворень включає перетворення: $OMe \rightarrow OH$ (BBr_3), $NH_2 \rightarrow Cl$ ($NaNO_2$, $CuCl$), $Br \rightarrow CN$ ($Pd_2(dba)_3$, $Zn(CN)_2$, DPPF), $Me \rightarrow CO_2H$ ($KMnO_4$), $CO_2H \rightarrow CO_2Me$ ($MeOH$, H_2SO_4), $OH \rightarrow$ Оалкіл (алкілгалогенід, основа), $CO_2H \rightarrow CONR'R''$ (EDC, HOAt, DIPEA, $HNR'R''$), $Br \rightarrow CO_2Me$ ($Pd_2(dba)_3$, DPPF, $CO(r)$, $MeOH$), $Br \rightarrow CO_2H$ ($tBuLi$, CO_2), $Ar-H \rightarrow Ar-Br$ (NBS), $CN(CO_2H)$ (конц. H_2SO_4), $Br \rightarrow NR'R''$ ($Pd_2(dba)_3$, DPPF, $HNR'R''$).

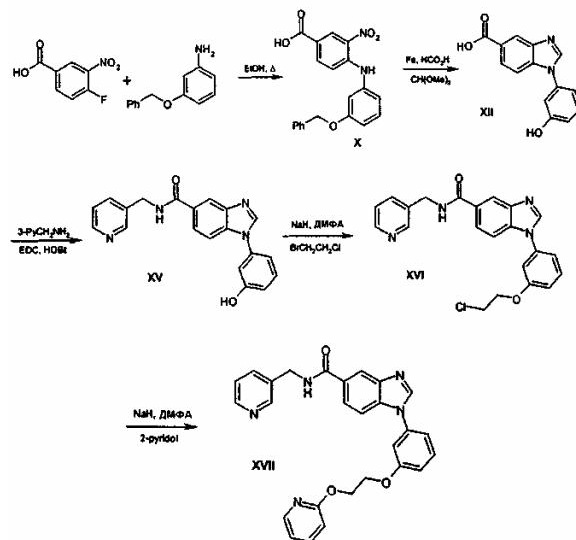
Конкретні приклади включення такої функціональної групи у молекули-мішені показані нижче на Схемах 3 - 5.

Схема 3



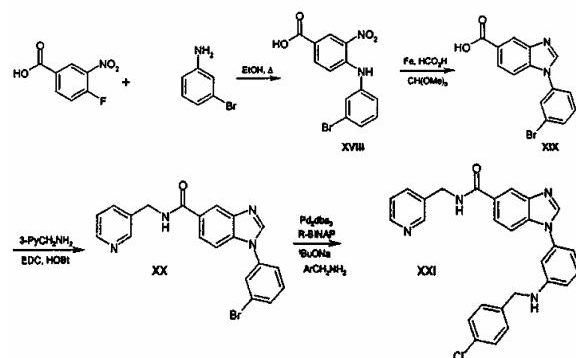
Конденсація 3-бензилоксіаніліну з 4-фтор-3-нітробензойною кислотою відбувається за допомогою нагрівання в етанолі з одержанням X, який може бути відновлений каталітичним гідруванням над 10% Pd/C в етанолі з одержанням фенілєндіаміну (XI). Циклізація сполуки XI до бензімідазолу (XII) досягається нагріванням з надлишком триметилортоформіату. Опосередковане 1,1'-карбонілдіімідазолом зв'язування з 3-піридилметиламіном дає амід XIII, який може бути алкілований 3-(2-хлоретил)індолом у присутності гідриду натрію.

Схема 4



На схемі 4 анілін X відновлюють і циклізують в одній посудині з використанням триметилортоформіату у присутності відновної суміші заліза і мурашиної кислоти. Кислоту XII у цьому випадку зв'язують з 3-амінометилпіридином з використанням EDC і HOBT з одержанням аміду XV, який алкілюють 1-бром-2-хлоретаном і гідрідом натрію. Одержане галогеналкільне похідне XVI використовують для алкілювання 2-піридолу, знову з використанням гідриду натрію як основи, з одержанням молекули-мішені XVII.

Схема 5



Амінопохідні типу сполуки XXI можуть бути одержані, як показано на схемі 5, за допомогою якої відповідний бромбензімідазол (XX) утворюють

в умовах, що використовуються для схеми 4, і піддають впливу Pd(0)-опосередкованими умовами амінування для введення, у цьому випадку, заміщеної бензиламіногрупи.

Визначення:

EOC=гідрохлорид етилдиметиламінопропілка-рбодііміду,

HO At=1-гідроксіябензотриазол,

HOBT=1-гідроксибензотриазол,

CDI=1,1'-карбонілдіімідазол,

TBTU=тетрафторборатО-бензотриазол-

N,N,N',N'-тетраметилуронію,

HATU=гексафторфосфатабензотриазол-

N,N,N',N'-тетраметилуронію,

DIPEA=діізопропілетиламін,

TEA=триетиламін,

DMFA=N,N-диметилформамід,

MMP=N-метилпіролідинон,

DXM=дихлорметан,

DMAP=4-диметиламінопіридин,

ТФО=трифтороцтова кислота,

Вос=трет-бутоксикарбоніл,

Fmoc=флуоренілметилоксикарбоніл,

DMCO=диметилсульфоксид,

OMs=OSO₂Me,

OTs=OSO₂-(4-Me)Ph,

OTf=OSO₂CF₃,

DPPF=Pd₂(dba)₃,

NBS=N-бромсукцинімід,

HCl (вод)=водна хлористоводнева кислота,

BMA=N,N-диметилацетамід,

MeOH=метанол,

EtOH=етанол,

EtOAc=етилацетат,

ТГФ=тетрагідрофуран,

HOAc=оцтова кислота,

ВЕРХ=високоєфективна рідинна хроматогра-фія.

Загальні методики одержання N-заміщених бензімідазолів:

а) 3-фтор-2-нітробензойну кислоту (21,6ммоль) і анілін (43,2ммоль) в 15мл етанолу перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 5 годин з одержанням оранжевого осаду. Через 12 годин, гетерогенну реакційну суміш виливали в 50мл 1Н. HCl(вод) і розбавляли 100мл води. Одержаний розчин перемішували протягом 20 хвилин, потім осад відфільтровували з одержанням 4-аніліно-3-нітробензойної кислоти, наприклад, 4-[(3-бензилокси)феніл]аміно-3-нітробензойної кислоти.

б) Розчин 4-аніліно-3-нітробензойної кислоти (20,1ммоль) у ТГФ (100мл) завантажували 10% Pd/C (500мг), реакційну колбу вакуумували і потім заповнювали H₂ (г) три рази. Одержану суміш інтенсивно перемішували протягом 12 годин, потім фільтрували через діатомову землю і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням бажаної 3-аміно-4-анілінобензойної кислоти, наприклад, 3-аміно-4-[(3-гідроксифеніл)аміно]бензойної кислоти.

с) Розчин 3-аміно-4-анілінобензойної кислоти (20,1ммоль) у мурашиній кислоті (40мл) завантажували триметилортоформіатом (2,4мл, 22,0ммоль) і нагрівали при кип'ятінні зі зворотним

холодильником протягом 3 годин, потім суміші давали охолонути до кімнатної температури і перемішували протягом 12 годин. Потім реакційну суміш виливали в 150мл H₂O і перемішували протягом 20 хвилин з одержанням осаду, який виділяли фільтруванням з одержанням 1-арил-1Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти, наприклад, 1-(3-гідроксифеніл)-1Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти.

д) Розчин 1-арил-1Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти (0,39ммоль) у DMFA (5мл) обробляли CDI (95мг, 0,58ммоль) і перемішували протягом 15 хвилин з одержанням білого осаду. Потім додавали первинний або вторинний амін (0,78ммоль), одержану суміш перемішували протягом ночі, потім виливали у 75мл H₂O і будь-яку утворену тверду речовину після цього виділяли фільтруванням з одержанням 1-арил-N-(заміщений)-1Н-бензімідазол-5-карбоксаміду. Якщо бажаний продукт не осаджувався з реакційного розчину або під час обробки, його виділяли додаванням води, екстракцією в органічний розчинник (звичайно EtOAc), сушінням і концентруванням екстрактів, потім залишок очищали препаративною ВЕРХ або хроматографією з нормальною фазою на силікагелі.

е) Альтернативно:

Розчин 1-арил-1Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти (0,78ммоль) в DMFA (4мл) обробляли EDC (227мг, 1,18ммоль) і DMAP (9мг, 0,07ммоль) і одержану суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім додавали первинний або вторинний амін (1,68ммоль). Суміш перемішували протягом ночі, потім продукт виділяли фільтруванням і осад на фільтрі промивали метанолом (3×5мл) з одержанням бажаного 1-арил-N-(заміщений)-1Н-бензімідазол-5-карбоксаміду.

Знову, якщо бажаний продукт не осаджувався з реакційного розчину або під час обробки, його виділяли додаванням води, екстракцією в органічний розчинник (звичайно EtOAc), сушінням і концентруванням екстрактів і потім залишок очищали препаративною ВЕРХ або хроматографією з нормальною фазою на силікагелі.

[1] Загальна методика алкілювання похідних N-(гідрокси-феніл)бензімідазолу:

ф) Суміш 1-(3-гідроксифеніл)-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензімідазол-5-карбоксаміду (одержаного, як описано вище, 75мг, 0,22ммоль) і карбонату калію (33мг, 0,24ммоль) в ацетонітрилі (4мл), DMFA (1мл) і дистильованій воді (0,5мл) обробляли алкілбромідом (0,22ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 60°C в атмосфері N₂ протягом 16 годин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням 1-(3-алкілоксифеніл)-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензімідазол-5-карбоксаміду.

Наступні сполуки одержували відповідно до описаних вище методик з використанням відповідним чином заміщеного фенолу і алкілюючого агента замість 1-(3-гідроксифеніл)-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензімідазол-5-карбоксаміду і «алкіл»броміду, відповідно.

Приклад 1

1-{3-[2-(фенілтіо)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід;

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400МГц): δ 3,41 (т, 2H, J=6,4Гц), 4,29 (т, 2H, J=6,4Гц), 4,54 (д, 2H, J=6,0Гц), 7,06 (дд, 1H, J=8,2, 2,4Гц), 7,18-7,34 (м, 5H), 7,37 (дд, 2H, J=8,0, 4,8Гц), 7,42 (д, 1H, J=8,0Гц), 7,53 (дд, 1H, J=8,0, 8,0Гц), 7,67 (д, 1H, J=8,4Гц), 7,76 (д, 1H, J=7,6Гц), 7,91 (дд, 1H, J=8,8, 1,6Гц), 8,36 (с, 1H), 8,46 (д, 1H, J=3,6Гц), 8,58 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 9,15 (т, 1H, J=6,0Гц); МС (ES⁺): m/z 481 [M⁺].

Приклад 2

1-{3-(3-фенілпропокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 563,3 [MН⁺].

Приклад 3

1-{3-(3-феноксипропокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 479 [MН⁺].

Приклад 4

1-{3-[(4-ціанобензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 460 [MН⁺].

Приклад 5

Етил-5-[(3-{5-[(піридин-3-ілметиламіно)карбоніл]-1H-бензімідазол-1-іл}фенокси)метил]-2-фураат. МС (ES⁺): (m/z) 497 [MН⁺].

Приклад 6

N-піридин-3-ілметил-1-{3-[(4-трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 519 [MН⁺].

Приклад 7

3-{3-[5-[(піридин-3-ілметиламіно)карбоніл]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 473 [MН⁺].

Приклад 8

1-{3-(2-нафтилметокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 485 [MН⁺].

Приклад 9

N-піридин-3-ілметил-1-{3-[(4-трифторметил)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 503 [MН⁺].

Приклад 10

Етил-4-{3-[5-(піридин-3-ілметиламінокарбоніл)-1H-бензімідазол-1-іл]фенокси}гексаноат. МС (ES⁺): (m/z) 487 [MН⁺].

Приклад 11

1-{3-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 458 [MН⁺].

Приклад 12

1-{4-[(4-фторбензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 452 [MН⁺].

Приклад 13

1-{4-[2-(фенілтіо)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 481 [MН⁺].

Приклад 14

Метил-4-[(4-{5-[(піридин-3-ілметиламіно)карбоніл]-1H-бензімідазол-1-іл}фенокси)метил]бензоат. МС (ES⁺): (m/z) 493 [MН⁺].

іл}фенокси)метил]бензоат. МС (ES⁺): (m/z) 493 [MН⁺].

Приклад 15

Етил-5-[(4-{5-[(піридин-3-ілметиламіно)карбоніл]-1H-бензімідазол-1-іл}фенокси)метил]-2-фураат. МС (ES⁺): (m/z) 497 [MН⁺].

Приклад 16

1-{3-[(4-метилбензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 449 [MН⁺].

Приклад 17

1-{3-[(4-нітробензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 480 [MН⁺].

Приклад 18

1-{4-[(4-метилбензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 449 [MН⁺].

Приклад 19

1-{3-(3-феноксипропокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 479 [MН⁺].

Приклад 20

5-(4-{5-[(піридин-3-ілметиламіно)карбоніл]-1H-бензімідазол-1-іл}фенокси)пентилацетат. МС (ES⁺): (m/z) 473 [MН⁺].

Приклад 21

Метил-4-[(3-{5-[(піридин-3-ілметиламіно)карбоніл]-1H-бензімідазол-1-іл}фенокси)метил]бензоат. МС (ES⁺): (m/z) 493 [MН⁺].

Приклад 22

1-{4-(2-фенілетокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 449 [MН⁺].

Приклад 23

Етил-4-{4-[5-(піридин-3-ілметиламіно)карбоніл]-1H-бензімідазол-1-іл}фенокси}гексаноат. МС (ES⁺): (m/z) 487 [MН⁺].

Приклад 24

1-{4-[(4-трифторметилбензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 503 [MН⁺].

Приклад 25

1-{4-нафтилметокси}феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 485 [MН⁺].

Приклад 26

1-{4-(1,1'-біфеніл-2-ілметокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 511 [MН⁺].

Приклад 27

1-{4-[(4-нітробензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 480 [MН⁺].

Приклад 28

1-{4-(циклогексилметилокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 441 [MН⁺].

Приклад 29

1-{4-(1-фенетилетокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 449 [MН⁺].

Приклад 30

1-[3-(1-фенетилетокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 449 [MH⁺].

Приклад 31

1-[3-(2-фенілетокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 449 [MH⁺].

Приклад 32

1-[4-(1,1'-біфеніл-4-ілметокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 511 [MH⁺].

Приклад 33

1-[4-(1H-індол-3-ілметокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 488 [MH⁺].

Приклад 34

1-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 458 [MH⁺].

Приклад 35

N-піридин-3-ілметил-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 519 [MH⁺].

Приклад 36

1-[4-(2-феноксіетокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 465 [MH⁺].

Приклад 37

1-[3-(2-феноксіетокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 465 [MH⁺].

Приклад 38

1-[3-(1H-індол-3-ілметокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 488 [MH⁺].

Приклад 39

1-[4-{3-(4-фторфенокси)пропокси}феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 497 [MH⁺].

Приклад 40

1-[3-{3-(4-фторфенокси)пропокси}феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 497 [MH⁺].

Приклад 41

1-[4-{2-(4-фторфенокси)етокси}феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 544 [MH⁺].

Приклад 42

1-[3-(2-метоксіетокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 403 [MH⁺].

Приклад 43

1-[4-{2-(2-метоксіетокси)етокси}феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 447 [MH⁺].

Приклад 44

1-[4-(2-метоксіетокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 403 [MH⁺].

Приклад 45

1-[3-{2-(2-метоксіетокси)етокси}феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 447 [MH⁺].

Приклад 46

1-[4-(2-етоксіетокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 417 [MH⁺].

Приклад 47

1-[3-(2-етоксіетокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 417 [MH⁺].

Приклад 48

1-[3-{2-(4-бромфенокси)етокси}феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 543 [Br⁷⁹MH⁺], 545 [Br⁸¹MH⁺].

Приклад 49

1-[4-{2-(4-бромфенокси)етокси}феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 543 [Br⁷⁹MH⁺], 545 [Br⁸¹MH⁺].

Приклад 50

1-[4-{2-метилтіазол-4-ілметил}окси}феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 456 [MH⁺].

Приклад 51

1-[3-{[2-метилтіазол-4-ілметил]окси}феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 456 [MH⁺].

Приклад 52

1-[3-{[хінолін-2-ілметил]окси}феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 486 [MH⁺].

Приклад 53

1-[4-{[хінолін-2-ілметил]окси}феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 486 [MH⁺].

Приклад 54

1-[3-{2-(4-хлорфенокси)етокси}феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES+): (m/z) 499 [MH⁺].

Приклад 55

N-піридин-3-ілметил-1-(4-{3-[3-(трифторметокси)фенокси]пропокси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

1-[4-(2-хлорпропокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід (одержаний, як описано вище з використанням 1-(4-гідроксифеніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду як фенолу і 1-бром-3-хлорпропану як алкілюючого агента) (100мг, 0,24ммоль), 3-трифторметоксифенол (42мг, 31мкл 0,24ммоль) і карбонат калію (36мг, 0,26ммоль) суспендували в ацетонітрилі (2мл), ДМФА (1мл) і воді (0,5мл) і одержану суміш перемішували при 60°C протягом 18 годин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі і очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням N-піридин-3-ілметил-1-(4-{3-[3-(трифторметокси)фенокси]пропокси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 8,66 (д, J=2,0Гц, 1H), 8,56 (дд, J=4,8, 1,2Гц, 1H), 8,34 (д, J=1,6Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,90 (дд, J=8,4, 1,6Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=8,0, 2,0, 2,0Гц, 1H), 7,48 (д, J=0,0Гц, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,20-7,08 (м, 3H), 6,90-6,78 (м, 3H), 4,75 (д, J=5,6Гц, 2H), 4,27 (т, J=6,0Гц, 2H), 4,22 (т, J=6,0Гц, 2H), 2,35 (квін., J=6,0Гц, 2H); МС (ES+): m/z 563 [MH⁺].

Наступні сполуки одержували відповідно до методик, аналогічно описаним вище.

Приклад 56
1-[4-[3-(3-метоксифенокси)пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 509 [M⁺].

Приклад 57
1-[4-[3-(3-хлорфенокси)пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 513 [M⁺].

Приклад 58
1-[4-[3-(4-ціанофенокси)пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 504 [M⁺].

Приклад 59
1-[4-[3-(4-метоксифенокси)пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 509 [M⁺].

Приклад 60
1-[4-[3-(3-метилфенокси)пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 493 [M⁺].

Приклад 61
1-[4-[3-(3-етинілфенокси)пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 503 [M⁺].

Приклад 62
1-[3-[3-(4-метилфенокси)пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 493 [M⁺].

Приклад 63
1-[3-[3-(4-ціанофенокси)пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 504 [M⁺].

Приклад 64
1-[3-[3-(3-(трифторметокси)фенокси)пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 563 [M⁺].

Приклад 65
1-[3-[3-(3-хлорфенокси)пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 513 [M⁺].

Приклад 66
1-[3-[3-(4-хлорфенокси)пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 513 [M⁺], 515 [M⁺].

Приклад 67
1-[3-[3-(4-бромфенокси)пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 557 [M⁺], 559 [M⁺].

Приклад 68
1-[3-[3-[4-(трифторметокси)фенокси]пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 563 [M⁺].

Приклад 69
1-[3-[3-(3,4-дихлорфенокси)пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 547 [M⁺], 548 [M⁺].

Приклад 70
1-[3-[3-(4-імідазол-1-ілфенокси)пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 545 [M⁺].

Приклад 71

1-[3-[3-[4-(4H-1,2,4-триазол-4-іл)фенокси]пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 546 [M⁺].

Приклад 72

1-[3-[3-[4-(трифторметил)фенокси]пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 550 [M⁺].

Приклад 73

Метил-4-(3-[3-[5-(N-піридин-3-ілметил)амінокарбоніл]-1H-бензімідазол-1-ілфенокси]пропокси)бензоат. МС (ES⁺): (m/z) 537 [M⁺].

Приклад 74

1-[4-[3-(4-бромфенокси)пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 557 [Br⁷⁹M⁺], 559 [Br⁸¹M⁺].

Приклад 75

1-[3-[2-(4-метилфенокси)етокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.

1-(3-гідроксифеніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід (5,0г, 14,5ммоль), йодид тетрабутиламонію (536мг, 1,5ммоль) і гідроксид натрію (9,8г, 41,7ммоль) розчиняли у безводному етанолі і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 15 хвилин. Потім додавали 2-хлоретилтозилат (581мг, 41,67ммоль, 7,6мл) і одержаній суміші давали перемішуватися при 80°C протягом 18 годин. Через цей період часу, реакційну суміш концентрували у вакуумі і неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 50% етилацетат/гексани-10% метанол в етилацетаті з одержанням 1-[3-(2-хлоретокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду.

Одержану речовину піддавали взаємодії з 4-метилфенолом з використанням описаних вище методик з утворенням вказаної у заголовку сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 2,29 (с, 3H), 4,35 (дд, 2H, J=5,6, 2,8Гц), 4,39 (дд, 2H, J=5,2, 3,2Гц), 4,74 (д, 2H, J=5,6Гц), 6,64 (дд, 1H, J=7,2, 7,2Гц), 6,85 (ддд, 2H, J=9,6, 3,2, 3,2Гц), 7,07-7,13 (м, 4H), 7,30 (дд, 1H, J=7,6, 4,8Гц), 7,51 (дд, 1H, J=7,6, 7,6Гц), 7,61 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,77 (дд, 1H, J=6,4, 1,6Гц), 7,88 (дд, 1H, J=8,8, 2,0Гц), 8,17 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,56 (дд, 1H, J=4,8, 1,6Гц), 8,66 (д, 1H, J=2,0Гц); МС (ES⁺): m/z 479 [M⁺].

Наступні сполуки одержували відповідно до описаних вище методик із заміною 1-(3-гідроксифеніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду 1-(4-гідроксифеніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамідом, де це потрібно, і заміною 4-метилфенолу відповідним чином заміщеним фенолом.

Приклад 76

1-[4-[2-(3-хлорфенокси)етокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 499 [M⁺], 501 [M⁺].

Приклад 77

1-[4-[2-(3-етинілфенокси)етокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 499 [M⁺].

Приклад 78

1-{4-[2-(3-бромфенокси)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 543 [Br⁷⁹MH⁺], 545 [Br⁸¹MH⁺].

Приклад 79

1-{4-[2-(4-ціанофенокси)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 490 [MH⁺].

Приклад 80

1-{4-[2-(4-хлорфенокси)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 499 [C¹³⁵MH⁺], 501 [C¹³⁷MH⁺].

Приклад 81

1-{4-[2-(4-метоксифенокси)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 495 [MH⁺].

Приклад 82

1-{4-[2-(3-метилфенокси)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 479 [MH⁺].

Приклад 83

N-піридин-3-ілметил-1-{4-[2-[(3-трифторметокси)фенокси]етокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 549 [MH⁺].

Приклад 84

1-{4-[2-(4-метилфенокси)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 479 [MH⁺].

Приклад 85

1-{4-[2-(3-метоксифенокси)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 495 [MH⁺].

Приклад 86

1-{3-[2-(3-хлорфенокси)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 499 [C¹³⁵MH⁺], 501 [C¹³⁷MH⁺].

Приклад F1

1-{4-(піридин-3-ілметокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.

Суміш 1-(4-гідроксифеніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду (75мг, 0,22ммоль), PS-трифенілфосфінової смоли (327мг, 0,33ммоль) і 3-піридинкарбінолу (35мг, 0,33ммоль) у безводному ДМФА (або ТГФ) (2мл) в атмосфері N₂ обробляли по краплях DIAD (діізопропілазодикарбоксилатом) (66мг, 0,33ммоль, 64мкл). Одержану суміш нагрівали при 40°C і інтенсивно перемішували протягом 18 годин в атмосфері азоту, потім концентрували у вакуумі і залишок очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді непрозорої склоподібної твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 8,74 (дд, J=2,4, 0,4Гц, 1H), 8,67-8,62 (м, 2H), 8,53 (дд, J=4,8, 1,6Гц, 1H), 8,37 (д, J=1,2Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,92 (дд, J=8,8, 1,6Гц, 1H), 7,84 (ддд, J=8,0, 2,4, 1,6Гц, 1H), 7,77 (ддд, J=8,4, 1,6, 1,6Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,4, 0,4Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 4H), 7,32-7,26 (м, 2H), 7,20-7,13 (м, 2H), 5,18 (с, 2H), 4,74 (д, J=6,0Гц, 2H); МС (ES⁺): m/z 436 (100) [MH⁺], 437 (30) [MH⁺].

Наступні сполуки одержували відповідно до описаних вище методик із заміною 1-(4-гідроксифеніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-

бензімідазол-5-карбоксаміду і 3-піридинкарбінолу відповідним чином заміщеним фенолом і первинним спиртом, відповідно.

Приклад F2

1-{3-(1,Г-біфеніл-2-ілметокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 511 [MH⁺].

Приклад F3

1-{3-[(3,4-диметоксибензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.
МС (ES⁺): (m/z) 495 [MH⁺].

Приклад F4

1-{3-(циклобутилметокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 413 [MH⁺].

Приклад F5

1-{3-[(4-метоксибензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 465 [MH⁺].

Приклад F6

1-{3-[(2-метоксибензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 465 [MH⁺].

Приклад F7

1-{3-[(4-бензилокси-3-метоксибензил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 571 [MH⁺].

Приклад F8

1-{3-[4-{трет-бутил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 491 [MH⁺].

Приклад F9

1-{3-[(4-фенілбутил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 477 [MH⁺].

Приклад F10

1-{3-(піридин-4-ілметокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 436 [MH⁺].

Приклад F11

1-{3-(3-піридин-4-ілпропокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 464 [MH⁺].

Приклад 12

1-{3-(піридин-4-ілметокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 436 [MH⁺].

Приклад F13

1-{4-(піридин-4-ілметокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 436 [MH⁺].

Приклад F14

1-{4-(3-піридин-4-ілпропокси)феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 464 [MH⁺].

Приклад F15

1-{4-[2-(4-метилтіазол-5-іл)етокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 470 [MH⁺].

Приклад F16

1-{3-(фуран-3-ілметил)окси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 425 [MH⁺].

Приклад F17

N-піридин-3-ілметил-1-{4-[(2-тіофен-2-ілетил)окси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. MC (ES+): (m/z) 455 [MH⁺].

Приклад F18

N-піридин-3-ілметил-1-{3-[(2-тіофен-2-ілетил)окси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. MC (ES+): (m/z) 455 [MH⁺].

Приклад F19

N-піридин-3-ілметил-1-{4-[(2-тіофен-3-ілетил)окси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. MC (ES+): (m/z) 455 [MH⁺].

Приклад F20

1-(3-{[1-(4-хлорфеніл)циклопропіл]метокси}феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. MC (ES+): (m/z) 509 [C³⁵MH⁺], 511 [C³⁷MH⁺].

Приклад F21

1-(4-{[1-(4-хлорфеніл)циклопропіл]метокси}феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. MC (ES+): (m/z) 509 [C³⁵MH⁺], 511 [C³⁷MH⁺].

Приклад F22

N-піридин-3-ілметил-1-{3-[(2-тіофен-3-ілетил)окси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. MC (ES+): (m/z) 455 [MH⁺].

Приклад G1

N-(2-морфолін-4-ілетил)-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. MC (ES+): (m/z) 541 [MH⁺].

а) 0,02M метанольний розчин 1-(4-гідроксифеніл)-1H-бензімідазол-5-карбонової кислоти (4,5г, 17,7ммоль) обробляли 12M HCl (15мл, 177ммоль) і одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником (90°C) протягом 2 днів. Після завершення реакції суміш концентрували у вакуумі з одержанням метил-1-(4-гідроксифеніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксилату, який використовували без додаткового очищення.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400МГц) δ 3,89 (с, 3H), 7,01 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,47 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,59 (д, 1H, J=8,4Гц), 7,94 (дд, 1H, J=8,4Гц, 1,2Гц), 8,34 (д, 1H, J=1,2Гц), 8,34 (с, 1H), 10,02 (с, 1H); MC (ES+): m/z 269 (MH⁺).

б) 0,2M розчин у ДМФА метил-1-(4-гідроксифеніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксилату (3,0г, 9,8ммоль) з KO^tBu (2,2г, 19,6ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, потім обробляли NaI (9,8ммоль, 1,47г) і п-(трифторметокси)бензилбромідом (1,88мл, 11,2ммоль). Одержану суміш нагрівали при 60°C протягом 24 годин, потім суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 1:1 EtOAc: гексани з одержанням метил-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксилату.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400МГц) δ 3,89 (с, 3H), 5,26 (с, 2H), 7,26-7,29 (м, 2H), 7,43 (д, 2H, J=7,6Гц), 7,61-7,65 (м, 5H), 7,86 (дд, 1H, J=8,8Гц, 1,6Гц), 8,35 (д, 1H, J=1,2Гц), 8,65 (с, 1H); MC (ES+): m/z 443 (MH⁺).

с) 0,5M розчин у ТГФ метил-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксилату (3,7г, 8,4ммоль) об-

робляли 10M NaOH (8,4мл, 84ммоль) і достатньою кількістю метанолу до одержання гомогенної суміші. Потім реакційну суміш нагрівали при 70°C, концентрували у вакуумі, вмішували у воду і підкишлювали до pH4 2M HCl (вод). Одержаний осад фільтрували і промивали водою з одержанням 1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-2H-бензімідазол-5-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400МГц) δ 5,26 (с, 2H), 7,26-7,29 (м, 2H), 7,43 (д, 2H, J=8,0Гц), 7,58 (д, 1H, J=8,0Гц), 7,63-7,66 (м, 4H), 7,94 (дд, 1H, J=8,8Гц, 1,6Гц), 8,33 (д, 1H, J=0,8Гц), 8,62 (с, 1H); MC (ES+): m/z 429 (MH⁺).

д) 0,3M розчин у ТГФ 1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-2H-бензімідазол-5-карбонової кислоти (100мг, 0,23ммоль) і CDI (76мг, 0,46ммоль) перемішували при 60°C протягом 4 годин, потім суміш обробляли первинним або вторинним аміном (0,35ммоль) і нагрівання продовжували ще протягом 16 годин. Потім суміш концентрували у вакуумі і одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі. Перекристалізація елююваного продукту давала вказану у заголовку сполуку.

Наступні сполуки одержували відповідно до описаних вище методик ПРИКЛАДУ G1 з використанням придатних алкілгалогенідів і амінів.

Приклад G2

N-(3-диметил амінопропіл)-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. MC (ES+): (m/z) 513 [MH⁺].

Приклад G3

N-(2-диметиламіноетил)-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. MC (ES+): (m/z) 499 [MH⁺].

Приклад G4

N-(3-метоксипропіл)-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. MC (ES+): (m/z) 500 [MH⁺].

Приклад G5

N-(2-метоксіетил)-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. MC (ES+): (m/z) 486 [MH⁺].

Приклад G6

N-(2-піридин-1-ілетил)-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. MC (ES+): (m/z) 539 [MH⁺].

Приклад G7

2-(4-{[1-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)етанол. MC (ES+): (m/z) 541 [MH⁺].

Приклад G8

N-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. MC (ES+): (m/z) 568 [MH⁺].

Приклад G9

N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-

бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 555 [M⁺].

Приклад G10

1-{4-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл}-N-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 532 [M⁺].

Приклад G11

1-{4-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл}-N-(2-морфолін-4-ілетил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 505 [M⁺].

Приклад G12

1-{4-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл}-N-[2-(N,N-диметиламіно)етил]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 463 [M⁺].

Приклад G13

1-{4-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл}-N-[3-(N,N-диметиламіно)пропіл]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 477 [M⁺].

Приклад G14

1-{4-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл}-N-(3-метоксипропіл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 464 [M⁺].

Приклад G15

1-{4-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл}-N-(2-метоксіетил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 450 [M⁺].

Приклад G16

2-{1-[(1-{4-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-іл)карбоніл]піперидин-4-іл)етанол. МС (ES⁺): (m/z) 504 [M⁺].

Приклад G17

1-{4-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл}-N-(2-піперидин-1-ілетил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 503 [M⁺].

Приклад G18

1-{4-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл}-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 519 [M⁺].

Приклад G19

1-{4-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл}-N-етил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 420 [M⁺].

Приклад G20

2-{1-[(1-{4-[2-(4-фторфеноксіетокси)феніл]-1H-бензімідазол-5-іл)карбоніл]піперазин-4-іл)етанол. МС (ES⁺): (m/z) 505 [M⁺].

Приклад G21

N-[(1-оксидопіридин-3-іл)метил]-1-(4-{4-(трифторметокси)бензил}окси)феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.

N-піридин-3-ілметил-1-(4-{4-(трифторметокси)бензил}окси)феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід (Приклад 35, 31 мг, 0,060 ммоль) розчиняли у ДХМ (3 мл) і обробляли N-хлорпероксибензойною кислотою (18 мг, 0,72 ммоль) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Потім суміш концентрували у вакуумі і неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ з одержанням вказаної у заголовку сполуки.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 4,63 (с, 2H), 5,21 (с, 2H), 7,24 (д, 2H, J=9,2 Гц), 7,31 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,51-7,60 (м, 6H), 7,66 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,90 (дд, 1H, J=8,8, 1,6 Гц), 8,25 (д, 1H, J=6,0 Гц), 8,31 (с, 1H),

8,38 (с, 1H), 8,46 (с, 1H). МС (ES⁺): m/z 535 (100) [M⁺], 536 (25) [M⁺].

Приклад G22

N-(2-піролідін-1-ілетил)-1-(4-{4-(трифторметокси)бензил}окси)феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

1-(4-{4-(трифторметил)бензил}окси)феніл)-1H-бензімідазол-5-карбонову кислоту (25 мг, 0,058 ммоль), PS-TFP (37 мг, 0,053 ммоль) і DMAP (4 мг, 0,032 ммоль) додавали у скінтиляційну посудину на 24 мл. Додавали CH₂Cl₂ (1 мл) і ДМФА (0,25 мл) і посудину струшували протягом 5 хвилин. Потім додавали DIC (33 мг, 0,263 ммоль) і посудину струшували протягом 3 годин. Смола фільтрували і промивали ДМФА (3×1 мл), CH₂Cl₂ (3×1 мл), ДМФА (3×1 мл) і ТГФ (3×1 мл). Смола ресуспендували у ДМФА (1 мл) і потім додавали DIEA (10 мкл, 0,058 ммоль) і 2-піролідін-1-ілетанамін (7 мг, 0,058 ммоль). Після струшування протягом 48 годин реакційну суміш фільтрували і смола промивали CH₂Cl₂. Фільтрат концентрували у вакуумі. Одержану неочищену білу тверду речовину очищали з використанням системи очищення Waters ВЕРХ з мас-спектрометрією з одержанням N-(2-піролідін-1-ілетил)-1-(4-{4-(трифторметокси)бензил}окси)феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. МС (ES⁺): (m/z) 526 (100) [M⁺].

Приклад G23

N-ізопропіл-1-(4-{4-(дифторметокси)бензил}окси)феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 452 [M⁺].

Приклад G24

N-(1-тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1-(4-{4-(дифторметокси)бензил}окси)феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 508 [M⁺].

Приклад G25

N-ізопропіл-1-(4-{4-(трифторметил)бензил}окси)феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 454 [M⁺].

Приклад G26

N-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-{4-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 477 [M⁺].

Приклад G27

(4-{1-[(2-(4-фторфенокси)етокси)феніл]-1H-бензімідазол-5-іл)карбоніл]піперазин-1-іл)етанол; МС (ES⁺): (m/z) 505,1 [M⁺].

Приклад G28

N-етил-1-(4-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 420 [M⁺].

Приклад G29

N-(2-піролідін-1-ілетил)-1-(4-{4-(трифторметил)бензил}окси)феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 509 [M⁺].

Приклад G30

N-(2-гідроксіетил)-1-(4-{4-(трифторметил)бензил}окси)феніл)-1H-

бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 456 [МН⁺].

Приклад G31

N-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 499 [МН⁺].

Приклад G32

1-{4-[3-(4-фторфенокси)пропокси]феніл}-N-(3-метоксипропіл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 478 [МН⁺].

Приклад G33

1-{4-[3-(4-фторфенокси)пропокси]феніл}-N-(2-метотетил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 464 [МН⁺].

Приклад G34

1-{4-[3-(4-фторфенокси)пропокси]феніл}-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 533 [МН⁺].

Приклад G35

1-{4-[3-(4-фторфенокси)пропокси]феніл}-N-(2-морфолін-4-ілетил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 519 [МН⁺].

Приклад G36

N-[2-(диметиламіно)етил]-1-{4-[3-(4-фторфенокси)пропокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 477 [МН⁺].

Приклад G37

N-(2-метоксіетил)-1-(3-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 486 [МН⁺].

Приклад G38

N-[2-(диметиламіно)етил]-1-(3-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 499 [МН⁺].

Приклад G39

N-(2-морфолін-4-ілетил)-1-(3-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 541 [МН⁺].

Приклад G40

N-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-1-(3-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 568 [МН⁺].

Приклад G41

N-метил-1-(3-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 442 [МН⁺].

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400МГц): δ 2,82 (д, J=4,5Гц, 3H), 5,28 (с, 2H), 7,17 (дд, J=8,4, 2,3Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,37 (т, J=2,2Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,60 (м, 4H), 7,85 (дд, J=8,6, 1,5Гц, 1H), 8,29 (д, J=1,4Гц, 1H), 8,51 (уш.с, 1H), 8,67 (с, 1H).

Приклад G42

N-(1-тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 526 [МН⁺].

Приклад G43

N-[2-(1H-імідазол-2-іл)етил]-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-

бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 522 [МН⁺].

Приклад G44

N-(2-гідроксіетил)-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 472 [МН⁺].

Приклад G45

N-(3-гідроксипропіл)-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 486 [МН⁺].

Приклад G46

1-{4-[3-(4-фторфенокси)пропокси]феніл}-N-(2-гідроксіетил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 450 [МН⁺].

Приклад G47

1-{4-[3-(4-фторфенокси)пропокси]феніл}-N-(2-піперидин-1-ілетил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 517 [МН⁺].

Приклад G48

N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1-(3-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 555 [МН⁺].

Приклад G49

N-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(3-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 513 [МН⁺].

Приклад G50

N-(3-метоксипропіл)-1-(3-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 500 [МН⁺].

Приклад G51

N-(3-морфолін-4-ілкарбоніл)-1-(3-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 498 [МН⁺].

Приклад G52

(4-{[1-(3-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-іл]карбоніл]піперазин-1-іл)етанол; МС (ES+): (m/z) 541 [МН⁺].

Приклад G53

(1-{[1-(3-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-іл]карбоніл]піперазин-1-іл)етанол; МС (ES+): (m/z) 540 [МН⁺].

Приклад G54

N-(2-піперидин-1-ілетил)-1-(3-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 539 [МН⁺].

Приклад G55

5-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-ілкарбоніл]-1-[3-(4-(трифторметоксибензилокси)феніл)-1H-бензімідазол; МС (ES+): (m/z) 555 [МН⁺].

Приклад G56

N-етил-1-(3-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 456 [МН⁺].

Приклад G57

1-{3-[3-(4-фторфенокси)пропокси]феніл}-N-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 532 [MH⁺].

Приклад G58

1-{3-[3-(4-фторфенокси)пропокси]феніл}-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 519 [MH⁺].

Приклад G59

N-[2-(диметиламіно)етил]-1-{3-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 463 [MH⁺].

Приклад G60

N-[3-(диметиламіно)етил]-1-{3-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 477 [MH⁺].

Приклад G61

1-{3-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл}-N-(2-метоксіетил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 450 [MH⁺].

Приклад G62

1-{3-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл}-N-тетрагідро-2H-піран-4-іл-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 476 [MH⁺].

Приклад G63

1-{3-[2-(4-фторфенокси)етокси]феніл}-N-(1-тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 490 [MH⁺].

Приклад G64

N-тетрагідро-2H-піран-4-іл-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 513 [MH⁺].

Приклад G65

N-циклобутил-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 482 [MH⁺].

Приклад G66

N-ізопропіл-1-[4-{[4-(трифторметил)тіо]бензил]окси}феніл]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 486 (100) [MH⁺].

Приклад G67

N-(2-морфолін-4-ілетил)-1-[4-{[4-(трифторметил)тіо]бензил]окси}феніл]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 558 (100) [MH⁺].

Приклад G68

N-метил-1-[4-{[4-(трифторметил)тіо]бензил]окси}феніл]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 458 (100) [MH⁺].

Приклад G69

N-(2-піролідін-1-ілетил)-1-[4-{[4-(трифторметил)тіо]бензил]окси}феніл]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 542 (100) [MH⁺].

Приклад G70

N-(2-гідроксіетил)-1-[4-{[4-(трифторметил)тіо]бензил]окси}феніл]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 488 (100) [MH⁺].

Приклад G71

N-(1-тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1-[4-{[4-(трифторметил)тіо]бензил]окси}феніл]-1H-

бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 528 (100) [MH⁺].

Приклад G72

N-(2-метоксіетил)-1-(4-{[4-(трифторметил)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 470 [MH⁺].

Приклад G73

1-(4-{[4-(трифторметил)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 412 [MH⁺].

Приклад G74

N-метил-1-(4-{[4-(трифторметил)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 426 [MH⁺].

Приклад G75

N-(2-морфолін-4-ілетил)-1-(4-{[4-(трифторметил)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 525 [MH⁺].

Приклад G76

N-(1-тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1-(4-{[4-(трифторметил)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 510 [MH⁺].

Приклад G77

N-етил-1-[4-{[4-(трифторметил)тіо]бензил]окси}феніл]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 559 (100) [MH⁺].

Приклад G78

1-[4-{[4-(трифторметил)тіо]бензил]окси}феніл]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 444 (100) [MH⁺].

Приклад G79

1-(4-{[4-(дифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 410 [MH⁺].

Приклад G80

N-метил-1-(4-{[4-(дифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 424 [MH⁺].

Приклад G81

N-(2-морфолін-4-ілетил)-1-(4-{[4-(дифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 523 [MH⁺].

Приклад G82

N-(2-піролідін-1-ілетил)-1-(4-{[4-(дифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 507 [MH⁺].

Приклад G83

N-(2-метоксіетил)-1-(4-{[4-(дифторметокси)бензил]окси}феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 468 [MH⁺].

Приклади H1 і H2

N-піридин-3-ілметил-1-{4-[3-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід і 1-{4-[3-(2-оксопіридин-1(2H)-іл)пропокси]феніл}-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

1-[4-(3-хлорпропокси)феніл]-піридин-3-ілметил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід (185мг, 0,44ммоль), 2-піридинол (42мг, 0,44ммоль), карбонат цезію (156мг, 0,48ммоль) і йодид натрію (72мг, 0,48ммоль) розчиняли у ДМФА (4мл) і одержану суміш нагрівали при 80°C в атмосфері N₂ протягом 16 годин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі і очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням виділених N-піридин-3-ілметил-1-[4-[3-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл]-1Н-бензімідазол-5-карбоксаміду; МС (ES⁺): (m/z) 480 [МН⁺] і 1-[4-[3-(2-оксопіридин-1(2Н)-іл)пропокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензімідазол-5-карбоксаміду; МС (ES⁺): (m/z) 480 [МН⁺].

Сполуки наступних Прикладів одержували відповідно до описаної вище методики для Прикладів Н1 і Н2 з використанням придатного алкілгалогеніду і піридинолу замість 1-[4-(3-хлорпропокси)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензімідазол-5-карбоксаміду і 2-піридинолу, відповідно.

Приклад Н3

N-піридин-3-ілметил-1-[3-[3-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 480 [МН⁺].

Приклади Н4 і Н5

N-піридин-3-ілметил-1-[4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 466 [МН⁺] і 1-[4-[2-(2-оксопіридин-1(2Н)-іл)етокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 466 [МН⁺].

Приклад Н6

N-піридин-3-ілметил-1-[4-[2-(піридин-3-ілокси)етокси]феніл]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 466 [МН⁺].

Приклад Н7

N-піридин-3-ілметил-1-[3-[3-(піридин-3-ілокси)пропокси]феніл]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 480 [МН⁺].

Приклад Н8

1-[4-[2-(4-оксопіридин-1(4Н)-іл)етокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 466 [МН⁺].

Приклад Н9

1-[4-[2-[2-оксо-5-(трифторметил)піридин-1(2Н)-іл]етокси]-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід. МС (ES⁺): (m/z) 534 [МН⁺].

Приклади Н10 і Н11

N-піридин-3-ілметил-1-[4-[2-(5-хлорпіридин-2-ілокси)етокси]феніл]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 500 [МН⁺] і 1-[4-[2-(5-хлор-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)етокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 500 [МН⁺].

Приклад Н12

5-(2-[4-[5-(піридин-3-ілметиламінокарбоніл)-1Н-бензімідазол-1-іл]фенокси]етокси)нікотинова кислота

Водний розчин гідроксиду натрію (0,107ммоль, 43мкл, 100мг/мл) додавали до метил-5-(2-[4-[5-(піридин-3-ілметиламінокарбоніл)-1Н-бензімідазол-1-іл]фенокси]нікотинату (одержаного відповідно до методики, описаної вище, з викорис-

танням метил-5-гідроксинікотинату замість 3-гідроксипіридину, 37мг, 0,07ммоль) у метанолі і одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Потім суміш концентрували у вакуумі і очищали препаративною ВЕРХ з одержанням вказаної у заголовку сполуки.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400МГц): δ 9,15 (т, J=6,0Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,60-8,50 (м, 2H), 8,40-8,39 (м, 2H), 8,38 (д, J=1,6Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,87 (дд, J=8,4, 1,6Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,73 (д, J=7,6Гц, 1H), 7,59 (дд, J=12,4, 8,8Гц, 3H), 7,35 (дд, J=7,6, 5,2Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,8Гц, 2H), 4,51 (д, J=6,0Гц, 2H), 4,50-4,4 (м, 4H); МС (ES⁺): m/z 510 [МН⁺], 511 [МН⁺].

Приклад Н13

N-піридин-3-ілметил-1-[4-[2-(3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-ілокси)етокси]феніл]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 568 [МН⁺], 570 [МН⁺]. Дана сполука показувала результати більше 10мкМ у наведеному вище аналізі.

Приклад 11

1-[3-[(4-хлорбензил)аміно]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід

а) Суміш 4-фтор-3-нітробензойної кислоти (5) (10,2г, 54,9ммоль), N-(3-амінофеніл)ацетаміду (9,21г, 66,6ммоль) і Et₃N (1,4мл, 10,1ммоль) у безводному EtOH (160мл) кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері N₂ протягом ночі. Потім реакційну суміш охолоджували, фільтрували і оранжеву тверду речовину збирали фільтруванням. Потім промивали 2М HCl(вод) і сушили у вакуумі з одержанням 4-[[3-(ацетиламіно)феніл]аміно]-3-нітробензойної кислоти.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 2,03 (с, 3H), 7,02 (д, J=7,9Гц, 1H), 7,13 (д, J=9,0Гц, 1H), 7,37 (т, J=8,0Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,93 (дд, J=9,0, 1,9Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 13,02 (уш., 1H); МС (ES⁺): m/z 316 [МН⁺].

б) Суспензію 4-[[3-(ацетиламіно)феніл]аміно]-3-нітробензойної кислоти (1,27г, 4,04ммоль), Fe (1,77г, 31,6ммоль, порошок) в HCO₂H (30мл) і HC(OMe)₃ (20мл) перемішували в атмосфері N₂ при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім реакційну суміш фільтрували через целіт, осад на фільтрі промивали EtOH і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержану неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 10% MeOH у ДХМ з одержанням 1-[3-(ацетиламіно)феніл]-1Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 2,07 (с, 3H), 7,36 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,56 (т, J=8,0Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 10,3 (с, 1H); МС (ES⁺): m/z 296 [МН⁺].

с) DIPEA (0,75мл, 4,31ммоль) додавали при кімнатній температурі до суміші 1-[3-(ацетиламіно)феніл]-1Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти (0,83г, 2,8ммоль), EDC (0,81г, 4,22ммоль), HOBT (0,57г, 4,22ммоль) у безводному DMA (10мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім додавали по краплях 3-

амінометилпіридин (0,57мл, 5,62ммоль). Після додаткового перемішування протягом 25 годин розчинник видаляли у вакуумі і неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 5 - 15% MeOH у ДХМ. Продукт додатково очищали перекристалізацією з ацетону з одержанням 1-[3-(ацетиламіно)феніл]-N-(піридин-3-ілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 2,09 (3H, s), 4,54 (д, J=6,0Гц, 2H), 7,35-7,4 (м, 2H), 7,56 (т, J=8,0Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,6Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,92 (дд, J=8,4Гц, 1,2Гц, 1H), 8,04 (т, J=2,0Гц, 1H), 8,38 (д, J=1,2Гц, 1H), 8,46 (дд, J=4,8Гц, 1,6Гц, 1H), 8,58 (1H, J=1,6Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 9,21 (т, J=5,6Гц, 1H), 10,33 (с, 1H); MC (ES+): m/z 386 [MH⁺].

д) Розчин 1-[3-(ацетиламіно)феніл]-N-(піридин-3-ілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду (0,47г) в 2М HCl(вод) (5мл) кип'ятили зі зворотним холодильником до повного витрачання вихідної речовини, що визначали LS-MS (приблизно 40 хвилин). Неочищену реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок сушили у вакуумі з одержанням 1-(3-амінофеніл)-N-(піридин-3-ілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду, який використовували без додаткового очищення.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400МГц): δ 3,5-5,5 (уш.), 4,72 (д, J=5,2Гц, 2H), 7,24 (д, J=7,6Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,6Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,56 (т, J=8,4Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,10-8,50 (м, 2H), 8,47 (с, 1H), 8,59 (д, J=8,0Гц, 1H), 8,85 (1H, J=5,6Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 9,64 (т, J=5,6Гц, 1H). MC (ES+): m/z 344 [MH⁺].

е) Суміш 1-(3-амінофеніл)-N-(піридин-3-ілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду (1,0екв.) і 4-хлорбензальдегіду (1,0екв.) у суміші MeOH:HOAc (10:1об./об., 0,017М) перемішували протягом 15 хвилин, потім додавали ціаноборгідрид (полістирилметил)триметиламонію (3,5-5,0ммоль/г, 2,5екв.). Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом ночі у посудині з кришкою і потім фільтрували через шар вати. Смола промивали MeOH, об'єднані фільтрат і промивки MeOH концентрували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 5% MeOH у ДХМ з одержанням 1-[3-[(4-хлорбензил)аміно]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400МГц): δ 4,38 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 6,68 (с, 1H), 6,76 (дд, J=2,0Гц, 7,0Гц, 2H), 7,20-7,45 (м, 7H), 7,81 (дд, J=8,4Гц, 1,6Гц, 1H), 7,89 (д, τ=6,0Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,2Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,45 (д, J=4Гц, 1H), 8,60 (с, 1H). MC (ES+): m/z 469 [MH⁺].

Наступні сполуки одержували відповідно до описаних вище методик Прикладу 11 з використанням придатних альдегідів замість 4-хлорбензальдегіду.

Приклад 12

1-[3-[(4-бромбензил)аміно]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. MC (ES+): (m/z) 513 [MH⁺].

Приклад 13

1-[3-[(3-метоксибензил)аміно]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. MC (ES+): (m/z) 464 [MH⁺].

Приклад 14

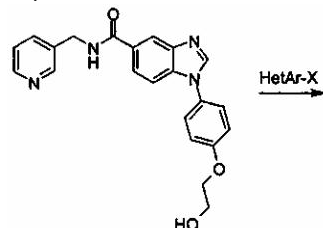
1-[3-[(піридин-4-ілметил)аміно]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід. MC (ES+): (m/z) 435 [MH⁺].

Приклад 15

1-[3-[(піридин-3-ілметил)аміно]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід
Розчин 1-(3-амінофеніл)-N-(піридин-3-ілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду (одержаного на стадіях (а) - (д) методики, що використовується для синтезу у Прикладі 11, 70,2мг, 0,205ммоль) і нікотинальдегіду (20мкл, 0,21ммоль) у ДХМ (1мл) в атмосфері N₂ нагрівали з ТФО (1мл) і, через 5 хвилин, кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім охолоджену реакційну суміш обробляли Et₃SiH (70мкл, 0,44ммоль) і одержану суміш повторно кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 19 годин. Потім розчинники, надлишок реагентів видаляли концентруванням у вакуумі і неочищений залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 0,7 - 15% MeOH/ДХМ з одержанням вказаної у заголовку сполуки; MC (ES+): (m/z) 435 [MH⁺].

Приклад M1

1-[4-[2-(піразин-2-ілокси)етокси]феніл]-N-(піридин-3-ілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід



а) 1-(3-гідроксифеніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід (Приклад B25, 2г, 5,81ммоль), карбонат калію (4,41г, 31,94ммоль) і йодид натрію (1,92г, 12,77ммоль) розчиняли у ДМФА (100мл). Додавали по краплях 2-брометанол (3,63г, 17,42ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 80°C в атмосфері N₂ протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і неочищену реакційну суміш очищали хроматографією на силікагелі (1:1 етилацетат/гексани-1:9 метанол/етилацетат) з одержанням суміші 1-[4-(2-гідроксіетокси)феніл]-N-(піридин-3-ілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду і діалкілованого побічного продукту 1-[4-[2-(2-гідроксіетокси)етокси]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду у вигляді в'язкої коричневої твердої речовини. Одержану суміш перенесли на наступну стадію без додаткового очищення. MC (ES+): (m/z) 389,27 (100) [MH⁺].

б) 1-[4-(2-гідроксіетокси)феніл]-N-(піридин-3-ілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід (100мг, 0,26ммоль) і гідрид натрію (6мг, 0,26ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (2мл) в атмосфері N₂. Реакційну суміш нагрівали до 60°C до припинення виділення газоподібного водню. Потім додавали по краплях хлорпіразин (35мг, 0,31ммоль, 28мкл) і реакційну суміш нагрівали до 100°C. Через 18 го-

дин реакційну суміш концентрували у вакуумі і очищали, контролюючи мас-спектрометрією, з одержанням

1-{4-[2-(піридин-3-ілметил)-1Н-бензімідазол-5-карбоксаміду] (OSIP484814AA) у вигляді білого порошку.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400МГц): δ 9,17 (уш.т, 7=6,0Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,58 (д, J=1,6Гц, 1H), 8,47 (дд, J=5,2, 1,2Гц, 1H), 8,40 (д, J=0,8Гц, 1H), 8,37 (д, J=1,2Гц, 1H), 8,26 (с, 2H), 7,90 (дд, J=8,6, 1,8Гц, 1H), 7,76 (ддд, J=8,2, 1,8Гц, 1H), 7,65-7,55 (м, 3H), 7,37 (ддд, J=8,0, 4,8, 0,8Гц, 1H), 7,24 (ддд, J=9,2, 2,2, 2,2Гц, 2H), 4,69 (м, 2H), 4,54 (д, J=4,4Гц, 2H), 4,47 (м, 2H). МС (ES⁺): m/z 467 (100) [MН⁺].

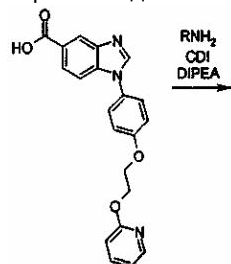
Наступну сполуку одержували відповідно до методики, описаної вище для Прикладу М1, з використанням 2-хлорпіримідину замість 2-хлорпіразину.

Приклад М2

1-{4-[2-(піримідин-2-ілокси)етокси]феніл}-N-(піридин-3-ілметил)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 467 [MН⁺].

Приклад Н1

N-метил-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід



а) Етиленгліколь (30,1г, 484ммоль), 2-хлорпіридин (10,0г, 88ммоль), порошкоподібний гідроксид калію (9,9г, 176,13ммоль) і 18-кроун-6-ефір (9,3г, 35ммоль) розчиняли у безводному толуолі (500мл) в атмосфері N₂. Реакційну суміш інтенсивно перемішували і кип'ятили зі зворотним холодильником при дефлегмації. Через 48 годин, реакція досягла 50% перетворення. Реакційну суміш концентрували у вакуумі до об'єму приблизно 100мл і потім розбавляли водою (100мл). Після перемішування протягом 0,5 години органічний шар відділяли і водний шар екстрагували CH₂Cl₂. Органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією Jones (100% гексани → 50% етилацетат/гексани) з одержанням 2-(піридин-2-ілокси)етанолу у вигляді темно-коричневого масла, що містить 15% масмас. 18-кроун-6-ефіру.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400МГц): δ 8,14 (ддд, J=5,0, 2,0, 1,2Гц, 1H), 7,68 (ддд, J=9,4, 7,2, 2,4Гц, 1H), 6,95 (ддд, J=8,0, 4,8, 1,2Гц, 1H), 6,80 (ддд, J=8,4, 1,0, 1,0Гц, 1H), 4,83 (т, J=5,6Гц, 1H), 4,26 (т, J=5,2Гц, 2H), 3,70 (дт, J=10,4, 5,2Гц, 2H).

б) До суспензії гідриду натрію (21,6мг, 0,90ммоль) у безводному ДМФА (0,5мл) додавали по краплях 2-(піридин-2-ілокси)етанол (100мг, 0,72ммоль) у ДМФА (1,5мл) в атмосфері N₂. Після припинення виділення газоподібного водню до

одержаної жовтої суспензії додавали по краплях 4-нітрофторбензол (102мг, 0,72ммоль, 76мкл). Одержаному червоно-оранжевому розчину давали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Після завершення додавали дистильовану воду (2мл) і осад яскраво-жовтої твердої речовини відфільтровували, промивали дистильованою водою і сушили у вакуумі з одержанням 2-[2-(4-нітрофенокси)етокси] піридину у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400МГц): δ 8,21 (ддд, J=5,6, 3,6, 3,6Гц, 2H), 7,72 (ддд, J=9,2, 7,2, 2,0Гц, 1H), 7,21 (ддд, J=5,6, 3,6, 3,6Гц, 1H), 7,01 (ддд, J=7,0, 4,8, 0,8Гц, 1H), 6,86 (ддд, J=8,4, 0,8, 0,8Гц, 1H), 4,62 (м, 2H), 4,49 (м, 2H). МС (ES⁺): m/z 261 [MН⁺].

с) 2-[2-(4-нітрофенокси)етокси]піридин (100мг, 0,38ммоль) і дигідрат хлориду олова (II) (433мг, 1,92ммоль) розчиняли в етанолі (1,5мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 18 годин. Реакційну суміш підлугували до рН12 додаванням 3М водного розчину гідроксиду натрію. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години і потім фільтрували через целіт. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, водний шар відділяли і екстрагували CH₂Cl₂ (5х). Об'єднані органічні екстракти концентрували у вакуумі з одержанням 4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]аніліну у вигляді фіолетової склоподібної твердої речовини.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400МГц): δ 8,16 (ддд, J=5,2, 2,0, 0,8Гц, 1H), 7,71 (ддд, J=9,2, 7,2, 2,0Гц, 1H), 6,99 (ддд, J=7,2, 5,2, 1,0Гц, 1H), 6,85 (ддд, J=8,4, 0,8, 0,8Гц, 1H), 6,68 (ддд, J=5,6, 3,6, 3,6Гц, 2H), 6,50 (ддд, J=5,6, 3,6, 3,6Гц, 2H), 4,62 (уш.с, 2H), 4,50 (м, 2H), 4,15 (м, 2H).

д) 4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]анілін (4,50г, 19,50ммоль) і 4-фтор-3-нітробензойну кислоту (3,60г, 19,50ммоль) розчиняли в етанолі (100мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували і промивали холодним етанолом (х2) з одержанням

3-нітро-4-({4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}аміно)бензойної кислоти у вигляді червонувато-оранжевої твердої речовини.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400МГц): δ 9,77 (уш.с, 1H), 8,64 (д, J=2,4Гц, 1H), 8,18 (ддд, J=5,2, 2,0, 0,8Гц, 1H), 7,88 (дд, J=9,6, 2,0Гц, 1H), 7,73 (ддд, J=8,8, 6,8, 2,0Гц, 1H), 7,29 (ддд, J=6,4, 3,2, 3,2Гц, 1H), 7,08 (ддд, J=5,6, 3,2, 3,2Гц, 1H), 7,01 (ддд, J=7,4, 5,2, 1,2Гц, 1H), 6,97 (д, J=9,2Гц, 1H), 6,87 (ддд, J=8,4, 0,8, 0,8Гц, 1H), 4,60 (м, 2H), 4,37 (μ, 2H), 4,15 (μ, 2H). МС (ES⁺): m/z 396,45 (100) [MН⁺].

е) 3-нітро-4-({4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}аміно)бензойну кислоту (6,00г, 15,20ммоль), порошок заліза (8,49г, 152,00ммоль) і мурашину кислоту (68мл) розчиняли у сухому триметилортоформіаті (175мл). Реакційній суміші давали перемішуватися при кімнатній температурі. Через 18 годин, реакційну суміш розбавляли CH₂Cl₂ і фільтрували через целіт з одержанням яскраво-оранжевої твердої речовини. Неочищену суміш перекристалізовували з метанолу з одержанням 1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти у вигляді жовто-рижувато-коричневого порошку.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400МГц): δ 8,61 (д, J=2,4Гц, 1H), 8,32 (д, J=1,6Гц, 1H), 8,19 (ддд, J=5,2, 1,6, 0,8Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,8, 1,6Гц, 1H), 7,73 (ддд, J=8,8, 6,8, 1,8Гц, 1H), 7,61 (ддд, J=4,8, 2,8, 2,8Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,24 (ддд, J=5,2, 3,2, 3,2Гц, 2H), 7,01 (ддд, J=6,8, 5,2, 1,2Гц, 1H), 6,88 (дд, J=8,4, 4,0Гц, 1H), 4,64 (т, J=4,2Гц, 2H), 4,43 (т, J=4,6Гц, 2H). МС (ES⁺): m/z 376,47 (10) [M⁺].

г) 1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбонову кислоту (100мг, 0,266ммоль) і 1,1'-карбонілдіімідазол (86мг, 0,53ммоль) розчиняли у сухому ТГФ (2мл) в атмосфері N₂. Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 1 години і потім охолоджували до кімнатної температури. Через 18 годин, реакційну суміш концентрували у вакуумі, розбавляли CH₂Cl₂ (2мл) і промивали дистильованою водою (1мл). Водну фазу знову екстрагували CH₂Cl₂ (2мл×5) і об'єднані органічні екстракти концентрували у вакуумі. Одержану жовту тверду речовину очищали з використанням системи очищення Waters BPERX з мас-спектрометрією з одержанням N-метил-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду у вигляді білого порошку.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400МГц): δ 8,57 (с, 1H), 8,49 (уш.кв., J=4,4Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,2Гц, 1H), 8,19 (ддд, J=5,2, 2,0, 0,8Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,6, 1,4Гц, 1H), 7,74 (ддд, J=8,8, 6,8, 2,0Гц, 1H), 7,61 (ддд, J=5,2, 3,2, 3,2Гц, 2H), 7,55 (д, J=9,2Гц, 1H), 7,23 (ддд, J=5,8, 3,6, 3,6Гц, 2H), 7,01 (ддд, J=12, 5,2, 1,2Гц, 1H), 6,88 (ддд, J=8,4, 0,8, 0,8Гц, 1H), 4,63 (м, 2H), 4,43 (м, 2H), 2,82 (д, J=4,8Гц, 3H). МС (ES⁺): m/z 389 [M⁺].

Наступні сполуки одержували відповідно до методик, описаних вище для ПРИКЛАДУ N1, з використанням придатних амінів замість гідрохлориду метиламіну.

Приклад N2

N-етил-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 403 [M⁺].

Приклад N3

N-(2-метоксіетил)-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 433 [M⁺].

Приклад N4

N-(2-морфолін-4-ілетил)-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 488 [M⁺].

Приклад N5

1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-N-(1-тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 473 [M⁺].

Приклад N6

1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-N-тетрагідро-2H-піран-4-іл-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 459 [M⁺].

Приклад N7

N-циклобутил-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 430 [M⁺].

Приклад N8

N-(2-гідроксіетил)-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

У скляну реакційну пробірку Bohdan MiniBlock 12-position на 20мл додавали 1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбонову кислоту (100мг, 0,27ммоль), PS-HOBt (HL; 269мг, 0,24ммоль), DMAP (18мг, 0,15ммоль), CH₂Cl₂ (1мл) і ДМФА (0,25мл). Реакційну суміш струшували протягом 5 хвилин. До реакційної суміші додавали 1,3-діізопропілкарбодіімід (138мг, 1,09ммоль) і струшували протягом 4 годин. Розчин фільтрували і смолу промивали CH₂Cl₂ (3×3мл), ДМФА (3×3мл) і ТГФ (3×3мл). Смолу ресуспендували у ДМФА (1мл) і додавали 2-аміноетанол (15мг, 0,24ммоль) і DIEA (31мг, 0,24ммоль). Реакційну суміш струшували протягом ночі. Потім реакційну суміш фільтрували і промивали CH₂Cl₂ (3×3мл), ДМФА (3×3мл) і ТГФ (3×3мл). Фільтрат і промивки об'єднували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали з використанням системи очищення Waters BPERX з мас-спектрометрією з одержанням N-(2-гідроксіетил)-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду у вигляді жовтуватого білого порошку.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400МГц): δ 8,57 (с, 1H), 8,49 (т, J=4,4Гц, 1H), 8,32 (д, J=1,2Гц, 1H), 8,19 (ддд, J=5,2, 2,0, 0,8Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,4, 1,6Гц, 1H), 7,74 (ддд, J=9,2, 7,2, 2,0Гц, 1H), 7,61 (ддд, J=5,6, 3,6, 3,6Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,23 (ддд, J=6,0, 3,6, 3,6Гц, 2H), 7,01 (ддд, J=7,2, 5,2, 0,8Гц, 1H), 6,88 (ддд, J=8,4, 0,8, 0,8Гц, 1H), 4,63 (м, 2H), 4,43 (м, 2H), 2,82 (д, J=4,8Гц, 3H). МС (ES⁺): m/z 419 (60) [M⁺].

Наступні сполуки одержували відповідно до методик, описаних для Прикладу N8, з використанням придатних амінів замість 2-аміноетанолу.

Приклад N9

1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-N-(2-піролідін-1-ілетил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 472 [M⁺].

Приклад N10

трет-Бутил-4-[[1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-іл)карбоніл]аміно)етил)піперазин-1-карбоксилат; МС (ES⁺): (m/z) 587 [M⁺].

Приклад N11

N-ізопропіл-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 417 [M⁺].

Приклад N12

1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 375 [M⁺].

Наступні сполуки одержували відповідно до методик, описаних вище для ПРИКЛАДУ N8, з використанням придатних діолів і амінів замість етиленгліколю і 2-аміноетанолу, відповідно.

Приклад N13

1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-N-(2-морфолін-4-ілетил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід і N-(2-морфолін-4-ілетил)-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід (1:1 суміш регіоізомерів); МС (ES⁺): (m/z) 503 [M⁺].

Приклад N14

N-(2-морфолін-4-ілетил)-1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1H-

бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 517 [MН⁺].

Приклад N15

1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід і 1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід (1:1 суміш регіоізомерів); МС (ES⁺): (m/z) 389 [MН⁺].

Приклад N16

N-ізопропіл-1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід і N-ізопропіл-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід (1:1 суміш регіоізомерів); МС (ES⁺): (m/z) 431 [MН⁺].

Приклад N17

N-(2-гідроксіетил)-1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід і N-(2-гідроксіетил)-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід (1:1 суміш регіоізомерів); МС (ES⁺): (m/z) 533 [MН⁺].

Приклад N18

1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-N-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід і 1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-N-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід (1:1 суміш регіоізомерів); МС (ES⁺): (m/z) 487 [MН⁺].

Приклад N19

1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-N-(1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід і 1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-N-(1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід (1:1 суміш регіоізомерів); МС (ES⁺): (m/z) 474 [MН⁺].

Приклад N20

1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-N-[3-(метилтіо)пропіл]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід і N-[3-(метилтіо)пропіл]-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-N-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід (1:1 суміш регіоізомерів); МС (ES⁺): (m/z) 478 [MН⁺].

Приклад N21

1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 403 [MН⁺].

Приклад N22

N-ізопропіл-1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 446 [MН⁺].

Приклад N23

N-(2-гідроксіетил)-1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 447 [MН⁺].

Приклад N24

1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-N-(2-піролідин-1-ілетил)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 501 [MН⁺].

Приклад N25

1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-N-(1-тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 488 [MН⁺].

Приклад N26

1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-N-[3-(метилтіо)пропіл]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 492 [MН⁺].

Приклад N27

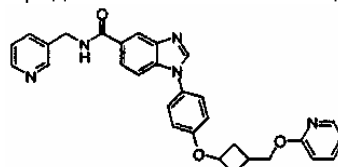
N-метил-1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід і N-метил-1-{4-[2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід (1:1 суміш регіоізомерів); МС (ES⁺): (m/z) 403 [MН⁺].

Приклад N28

N-метил-1-{4-[1-метил-2-(піридин-2-ілокси)пропокси]феніл}-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 417 [MН⁺].

Приклад O1

1-(4-{[3-(2-піридиллоксиметил)циклобутил]окси}феніл)-N-піридин-3-ілметил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід



а) Метил-3-гідроксициклобутанкарбоксилат (671мг, 5,16ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (20мл). Потім додавали піридин (0,63мл, 7,73ммоль) з подальшим додаванням п-толуолсульфонового ангідриду (1,85г, 5,67ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розчиняли в ефірі і промивали H₂O, 2М HCl, 2М NaHCO₃, насиченим розчином солі і сушили над MgSO₄. Потім розчин фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням метил-3-[[4-метилфе-

ніл]сульфоніл]окси]циклобутанкарбоксилату у вигляді безбарвного масла, яке використовували без очищення. 1-(4-гідроксифеніл)-N-(піридин-3-ілметил)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід (0,88г, 2,56ммоль), 18-кроун-6 (1,36г, 5,13ммоль) і K₂CO₃ (0,71г, 5,13ммоль) розчиняли в ДМФА (26мл) у круглодонній колбі на 50мл. Реакційну суміш нагрівали до 80°C в атмосфері N₂, потім додавали по краплях метил-3-[[4-

метилфе-ніл]сульфоніл]окси]циклобутанкарбоксилат. Після нагрівання при 80°C протягом 48 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і очищали з використанням хроматографії на силікагелі (5% метанол :CH₂Cl₂). Для видалення п-толуолсульфонові кислоти, що залишилися, і 18-кроун-6 піноподібну білу тверду речовину промивали етилацетатом. Потім об'єднані органічні промивки промивали водою і сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням метил-3-(4-{[3-(2-піридин-3-ілметил аміно)карбоніл]-1Н-бензімідазол-1-

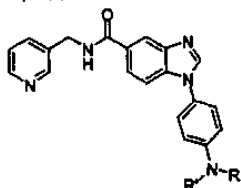
іл}фенокси)циклобутанкарбоксилату у вигляді піноподібної твердої речовини не зовсім білого кольору (3:1 транс:цис-ізомери). МС (ES⁺): (m/z) 457 (100) [M⁺].

b) Метил-3-(4-{5-[(піридин-3-ілметиламіно)карбоніл]-1H-бензімідазол-1-іл}фенокси)циклобутанкарбоксилат (150мг, 0,33ммоль) і боргідрид натрію (25мг, 0,66ммоль) розчиняли у ТГФ (3мл), вміщували в атмосферу N₂ і нагрівали до 60°C. Потім додавали метанол (13мл, 0,33ммоль) і реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Потім додавали метанол (2мл) з подальшим додаванням гідроксиду натрію (3М, 5мл) і метанол видаляли у вакуумі. Одержаний водний розчин екстрагували етилацетатом (3 х), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену тверду речовину очищали з використанням системи очищення BPERX Waters з мас-спектрометрією з одержанням 1-(4-{3-(гідроксиметил)циклобутил}окси)феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. МС (ES⁺): (m/z) 429 (90) [M⁺].

c) 1-(4-{3-(гідроксиметил)циклобутил}окси)феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід (33мг, 0,08ммоль) розчиняли в ДМФА і вміщували в атмосферу N₂. Додавали гідрід натрію (2мг, 0,08ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 60°C. Потім додавали 2-фторпіридин і реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Неочищену тверду речовину очищали з використанням системи очищення BPERX Waters з мас-спектрометрією з одержанням 1-(4-{3-(2-піридил оксиметил)цикл)обутил}окси)феніл)-K-піридин-3-іл метил-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. МС (ES⁺): (m/z) 507 (10) [M⁺].

Приклад P1

1-(4-{3-феноксипропіл}аміно)феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід



Колбу, що містить 1-(4-бромфеніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід (Приклад С2, 100мг, 0,25ммоль) і гідрохлорид 3-феноксипропіламіну (54мг, 0,29ммоль), вакуумували і заповнювали N₂ (2х). В неї додавали BINAP (112мг, 0,18ммоль), Pd₂dba₃ (55мг, 0,06ммоль) і tBuONa (68мг, 0,71ммоль) однією порцією у вигляді суміші при мінімальному впливі повітря. Колбу знову вакуумували і заповнювали N₂ (3х). Дегазували, додавали безводний діоксан (2мл) через шприц і одержаний розчин перемішували в атмосфері N₂ протягом 10 хвилин при кімнатній температурі і потім при 80°C протягом 18 годин. Потім

реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт (з використанням MeOH і CH₂Cl₂ для промивання целіту), концентрували при зниженому тиску і очищали з використанням системи очищення BPERX Waters з мас-спектрометрією з одержанням 1-(4-{3-феноксипропіл}аміно)феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. МС (ES⁺): (m/z) 478 (100) [M⁺].

Наступні сполуки одержували відповідно до методики, описаної вище для Прикладу P1, з використанням відповідних амінів замість 3-феноксипропіламіну і або 1-(3-бромфеніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду, або 1-(4-бромфеніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду.

Приклад P2

1-(4-{4-(4-фторфеніл)піперидин-1-іл}феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 506 (100) [M⁺].

Приклад P3

1-(4-{4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл}феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 507 (100) [M⁺].

Приклад P4

1-(3-{4-(4-фторфеніл)піперидин-1-іл}феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 506 (100) [M⁺].

Приклад P5

N-піридин-3-ілметил-1-{3-[(2-тієн-3-ілетил)аміно]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 454 (100) [M⁺].

Приклад P6

1-[3-(циклогексилметиламіно)феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 440 (100) [M⁺].

Приклад P7

1-(4-{(2-феноксіетил)аміно}феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 464 (100) [M⁺].

Приклад P8

1-(3-{[1-(4-хлорфеніл)етил]аміно}феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 482 (100) [M⁺].

Приклад P9

1-(3-{[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно}феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 452 [M⁺].

Приклад P10

N-піридин-3-ілметил-1-[3-(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)феніл]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 491 [M⁺].

Приклад P11

1-(3-[1,4'біпіперидиніл-1'-іл]феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 495 [M⁺].

Приклад P12

1-(3-[бензил(метил)аміно]феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 452 [M⁺].

Приклад P13

N-ізопропіл-1-(4-{[4-(трифторметокси)бензил]аміно}феніл)-1H-

бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 469 (100) [МН⁺].

Приклад Р14

N-метил-1-(4-[[4-(трифторметокси)бензил]аміно]феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 441 (100) [МН⁺].

Приклад Р15

N-(2-морфолін-4-ілетил)-1-(4-[[4-(трифторметокси)бензил]аміно]феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 540 (100) [МН⁺].

Приклад Р16

N-тетрагідро-2H-піран-4-іл-1-(4-[[4-(трифторметокси)бензил]аміно]феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 511 (100) [МН⁺].

Приклад Р17

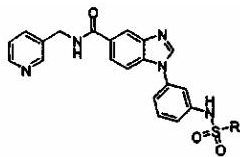
N-піридин-3-ілметил-1-(3-[[4-(трифторметокси)бензил]аміно]феніл)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 518 (100) [МН⁺].

Приклад Р18

1-[3-[[4-(трифторметилфеніл)аміно]феніл]-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES⁺): (m/z) 489 (100) [МН⁺].

Приклад Q1

1-(3-[[4-(метилфеніл)сульфоніл]аміно]феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід



а) Суміш 4-фтор-3-нітробензойної кислоти (10,2г, 54,9ммоль), N-(3-амінофеніл)ацетаміду (9,21г, 66,6ммоль) і Et₃N (1,4мл, 10,1ммоль) у безводному EtOH (160мл) кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері N₂. Через 16 годин, реакційну суміш охолоджували і одержаний осад відфільтровували. Оранжеву тверду речовину промивали 2М водною HCl і сушили з одержанням 4-[[3-(ацетиламіно)феніл]аміно]-3-нітробензойної кислоти.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 2,03 (с, 3H), 7,02 (д, J=7,9Гц, 1H), 7,13 (д, J=9,0Гц, 1H), 7,37 (т, J=8,0Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,93 (дд, J=9,0_г, 1,9Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 13,02 (уш.с, 1H). МС (ES⁺): m/z 316 [МН⁺].

б) Суспензію 4-[[3-(ацетиламіно)феніл]аміно]-3-нітробензойної кислоти (1,27г, 4,04ммоль) і порошку заліза (1,77г, 31,6ммоль) в HCO₂H (30мл) і HC(OMe)₃ (20мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N₂. Через 18 годин, реакційну суміш фільтрували через целіт і шар целіту промивали EtOH. Розчинник видаляли у вакуумі. Одержану неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (10% MeOH в CH₂Cl₂) з одержанням 1-[3-(ацетиламіно)феніл]-1H-бензімідазол-5-карбонової кислоти у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 2,07 (с, 3H), 7,36 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,56 (т, J=8,0Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 10,3 (с, 1H). МС (ES⁺): m/z 296 [МН⁺].

с) До перемішуваної суміші 1-[3-(ацетиламіно)феніл]-1H-бензімідазол-5-карбонової кислоти (0,83г, 2,8ммоль), EDCI (0,81г, 4,22ммоль), HOBT (0,57г, 4,22ммоль) у безводному DMA (10мл) додавали DIPEA (0,75мл, 4,31ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 0,5год. і потім додавали по краплях (3-амінометил)піридин (0,57мл, 5,62ммоль). Перемішування продовжували ще протягом 25 годин. Розчинник випарювали у вакуумі, неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі (5%-15% MeOH в CH₂Cl₂) і потім перекристалізовували з ацетону з одержанням 1-[3-(ацетил аміно)феніл]-N-(піридин-3-ілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 2,09 (3H, s), 4,54 (д, J=6,0Гц, 2H), 7,35-7,40 (м, 2H), 7,56 (т, J=8,0Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,6Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,92 (дд, J=8,4Гц, 1,2Гц, 1H), 8,04 (т, J=2,0Гц, 1H), 8,38 (д, J=1,2Гц, 1H), 8,46 (дд, J=4,8Гц, 1,6Гц, 1H), 8,58 (1H, J=1,6Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 9,21 (т, J=5,6Гц, 1H), 10,33 (с, 1H). МС (ES⁺): m/z 386 [МН⁺].

д) Розчин 1-[3-(ацетиламіно)феніл]-N-(піридин-3-ілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду (0,47г) у водній HCl (2М, 5мл) кип'ятили зі зворотним холодильником. Через 40 хвилин, неочищену реакційну суміш упарювали при зниженому тиску при кімнатній температурі і сушили у вакуумі з одержанням дигідрохлориду 1-(3-амінофеніл)-N-(піридин-3-ілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду у вигляді фіолетової твердої речовини.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400МГц): δ 4,00 (уш.с, 2H), 4,72 (д, J=5,2Гц, 2H), 7,24 (д, J=7,6Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,6Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,56 (т, J=8,4Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,10-8,50 (м, 2H), 8,47 (с, 1H), 8,59 (д, J=8,0Гц, 1H), 8,85 (1H, J=5,6Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 9,64 (т, J=5,6Гц, 1H). МС (ES⁺): m/z 344 [МН⁺].

е) Суміш дигідрохлориду 1-(3-амінофеніл)-N-(піридин-3-ілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду (47мг, 0,14ммоль) і TsCl (27мг, 0,14ммоль) розчиняли у безводному ТГФ (3мл) при 0°C і обробляли Et₃N (95мкл, 0,68ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 72 годин і потім фільтрували. Твердий залишок промивали ТГФ, об'єднані промивки і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-7% MeOH в CH₂Cl₂). Додаткового очищення досягали розтиранням з MeOH з одержанням 1-(3-[[4-(метилфеніл)сульфоніл]аміно]феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400МГц): δ 2,35 (с, 3H), 4,54 (д, J=5,6Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,32-7,44 (м, 4H), 7,50 (т, J=7,6Гц, 1H), 7,68-7,81 (м, 3H), 7,89 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,47 (уш.с, 1H),

8,61 (с, 1H), 9,19 (уш.с, 1H). МС (ES+): m/z 498 [MH⁺].

Наступні сполуки одержували відповідно до методики, описаної вище для Прикладу Q1, з використанням придатних сульфонілхлоридів замість TsCl.

Приклад Q2

1-(3-((4-хлорфеніл)сульфоніл)аміно)феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 518 [MH⁺], 519 (30) [MH⁺].

Приклад Q3

N-піридин-3-ілметил-1-{3-[(тієн-2-ілсульфоніл)аміно]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

Дигідрохлорид 1-(3-амінофеніл)-N-(піридин-3-ілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду (60мг, 0,17ммоль) розчиняли в 2мл піридину при 0°C, додавали 2-тіофенсульфонілхлорид (31мг, 0,17ммоль) однією порцією до одержаної суміші і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 16 годин, реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали з використанням системи очищення ВЕРХ Waters з мас-спектрометрією з одержанням N-піридин-3-ілметил-1-{3-[(тієн-2-ілсульфоніл)аміно]феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 8,60 (с, 1H), 8,48 (д, J=12,0Гц, 2H), 8,30 (с, 1H), 7,90 (т, J=8,0Гц, 2H),

7,69 (д, J=4,0Гц, 1H), 7,55 (дд, J=1,2Гц, 4,0Гц, 1H), 7,48-7,43 (м, 3H), 7,37 (т, J=2,0Гц, 1H), 7,21 (т, J=8,0Гц, 1H), 7,09 (т, J=8,0Гц, 1H), 4,67 (д, J=5,4Гц, 2H). МС (ES+): m/z 490 [MH⁺].

Наступні сполуки одержували відповідно до методики, описаної вище для Прикладу Q3, з використанням придатних сульфонілхлоридів замість тіофенсульфонілхлориду.

Приклад Q4

N-піридин-3-ілметил-1-{3-((4-(трифторметокси)феніл)сульфоніл)аміно)феніл}-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 490 [MH⁺].

Приклад Q5

1-(3-((3-хлорфеніл)сульфоніл)аміно)феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 519 [MH⁺]. Дана сполука показувала результати більше 10мкМ у наведеному вище аналізі.

Приклад Q6

1-(3-((2,4-дифторфеніл)сульфоніл)аміно)феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 520 [MH⁺].

Приклад Q7

1-(3-((3,4-дихлорфеніл)сульфоніл)аміно)феніл)-N-піридин-3-ілметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід; МС (ES+): (m/z) 553 [MH⁺].