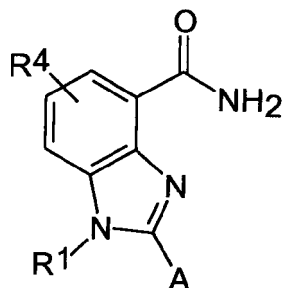


K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

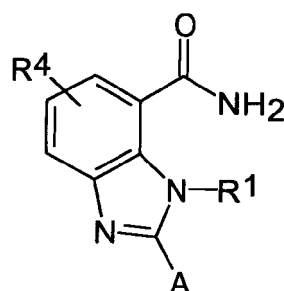
eljárás az előállításukra
Szubsztituált benzimidazolak és alkalmazásuk PARP inhibitoroként

A találmány tárgyát az



(Ia)

vagy



(Ib)

általános képletű szubsztituált benzimidazolkarboxamidok — ahol előnyösen

R¹ és R⁴ hidrogénatom; és

A adott esetben alkil-, benzil- vagy fenetilcsoporttal N-szubsztituált, és adott esetben további szubsztituenst hordozó piperidil-, pirrolidinil-, piperazinil-, morfolinil- vagy homopiperazinilcsoport —

és fiziológiásan elviselhető sóik, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, valamint a kórosan megnövekedett PARP-aktivitással összefüggésbe hozható betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására való alkalmazásuk képezik.

PK

eljárás az előállításuk
Szubsztituált benzimidazolok és alkalmazásuk PARP inhibitoroként
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát új benzimidazolok, előállításuk és a poli(ADP-ribóz)-polimeráz enzim (PARP; EC 2.4.2.30) inhibitoraként gyógyszerkészítmények előállítására való alkalmazásuk képezik.

A poli(ADP-ribóz)-polimeráz (PARP) vagy más néven poli(ADP-ribóz)-szintetáz (PARS) a sejtmagban található szabályozó enzimek egyike [K. Ikai et al.: J. Histochem. Cytochem. **31**, 1261-1264 (1983)], és feltételezik, hogy ennek az enzimnek szerepe van a DNS-törések kijavításában [M.S. Satoh et al.: Nature **356**, 356-358 (1992)]. A DNS-szálak sérülése vagy törése aktiválja a PARP enzimet, amely viszont aktivált állapotban katalizálja nikotinsavamid-adenin-dinukleotidból (NAD) az ADP-ribóz transzferjét [S. Shaw: Adv. Radiat. Biol. **11**, 1-69 (1984)]. A NAD-ból nikotinsavamid szabadul fel, és a nikotinsavamidot más enzimek alakítják vissza NAD-dá, amihez az energiahordozó adenosin-trifoszfát (ATP) szolgáltatja az energiát. A PARP túlzott aktiválódásának eredményeképpen az ATP-molekulák fogyása túllépi a fiziológiai határt, és ez a sejt károsodását, szélsőséges esetben pusztulását okozhatja.

Ismeretes, hogy bizonyos gyökök, így a szuperoxidanion, a nitrogén-monoxid és hidrogén-peroxid a DNS sérülését idézhetik elő a sejtben, aminek következménye a PARP aktiválódása. Számos patofiziológiai állapotban nagy mennyiségű gyök keletkezését észlelték, és ebből azt a következtetést vonták le, hogy a gyökök felhalmozódása az oka vagy legalábbis egyik tényezője a megfigyelt sejt vagy szerv károsodásának. Ezek közé a kóros állapotok közé sorolhatók a stroke vagy a szívizominfarktus esetén

fellépő szervi isémia [C. Thiemermann et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA **94**, 679-683 (1997)], a vesék isémiája, vagy a szívizom-infarktus lízisét követő reperfúziós károsodás [C. Thiemermann et al.: lásd fent]. Következésképpen a PARP enzim működésének gátlása alkalmas lehet legalább részben a felsorolt károsodások megelőzésére vagy csökkentésére. A PARP inhibitorok tehát számos betegség kezelésében egy új terápiás eljárás alapját képezhetik.

A PARP enzim befolyást gyakorol a DNS-sérülések helyreállítására, ennél fogva szerephez juthat a rákbetegségek terápiájában, amit alátámaszt az a megfigyelés, hogy az enzim inhibitorai citosztatikumokkal kombinálva a tumoros szövetekkel szemben megnyilvánuló hatást felerősítik [G. Chen et al.: Cancer Chemo. Pharmacol. **22**, 303 (1988)]. Ezekre a tumorokra példaként, a korlátozás szándéka nélkül, a következőket elmíthetjük: leukémia, glioblastomák, lymphomák, melanomák, emlőkarcinóma és cervikális karcinómák.

Megállapítást nyert továbbá, hogy a PARP inhibitorok immun-suppresszív hatással is rendelkezhetnek [D. Weltin et al.: Int. J. Immunopharmacol. **17**, 265-271 (1995)].

Jelentősnek mondható azonfelül az a felismerés is, hogy a PARP összefüggésbe hozható immunológiai rendellenességekkel vagy olyan betegségekkel, amelyekben az immunrendszernek fontos szerepe van, például ide sorolhatók a reumatoid arthritis és a szeptikus sokk. Ezeknek a betegségeknek a lefolyását a PARP inhibitorok előnyösen befolyásolhatják [H. Kröger et al.: Inflammation **20**, 203-215 (1996); W. Ehrlich et al.: Rheumatol. Int. **15**, 171-172 (1995); C. Szabo et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA **95**, 3867-3872 (1998); S. Cuzzocrea et al.: Eur. J. Pharmacol. **342**,

67-76 (1998)] .

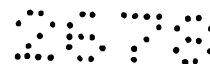
A találmány célját tekintve, a PARP elnevezés a fentiekben meghatározott PARP enzimen kívül a PARP izoenzimekre is vonatkozik.

A PARP inhibitorok egyikével, a 3-amino-benzamiddal végzett vizsgálatok során, keringési sokk modellkísérletben a vegyület védőhatását szintén kimutatták [S. Cuzzocrea et al.: Br. J. Pharmacol. **121**, 1065-1074 (1997)] .

A PARP enzim és a diabetes mellitus között ugyancsak összefüggést találtak [V. Burkhardt et al.: Nature Medicine **1999**, 5314-5319] .

A benzimidazolokkal a szakirodalom bő tejedelemben foglalkozik. Közleményben írták le [lásd J. Med. Chem. **33**, 814-819 (1990)] például a savamidcsoportjukon szubsztituált alkilcsoportot is hordozó 2-fenil-benzimidazol-4-il-amidok — ezeknek a vegyületeknek citotoxikus hatást tulajdonítanak — szintézisét. A WO 97/04771 számú szabadalomban nyilvánosságra hoztak olyan 4-benzimidazolkarboxamidokat, amelyek PARP inhibitor hatást mutatnak. Az ott közöltek szerint különösen azok a származékok hatásosak, amelyek 2-helyzetben fenilcsoporttal szubsztituáltak, és a fenilcsoport maga is egyszerű csoportokkal, például nitro-, metoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált. Bár ezeknek a vegyületeknek némelyike jól gátolja a PARP enzim működését, a leírt származékok hátrányos tulajdonsága, hogy alig vagy egyáltalán nem oldódnak vízben, ezért vízzel készült oldat formájában nem alkalmazhatók.

Leírtak azonfelül 2-helyzetben piperidilcsoporttal szubsztituált benzimidazolekat is. Egyes származékokat antihisztamin hatóanyagként állítottak elő [lásd J. Het. Chem. **24**, 31 (1987)] . Analóg vegyületekről, amelyeknek ugyanilyen hatást tulajdoníta-



nak, szintén jelentek meg közlemények [J. Het. Chem. **32**, 707 (1995); és J. Het. Chem. **26**, 541 (1989)]. Antihisztamin hatású vegyületeként az EP 818454 számú szabadalmi iratban, hepatitis ellenes hatóanyagként pedig a WO 97/36554 számú szabadalmi iratban hoztak nyilvánosságra 2-piperidil-benzimidazoloikat. Találhatunk adatokat a szakirodalomban azonfelül egyes származékokról is például: CA **80**, 146143; Fr. 2103639 számú szabadalmi irat; és Khim. Geterosikl. Soedin **1**, 104 (1964).

Mindazonáltal a benzimidazol részét képező benzolgyűrű szubsztituenseinek jelentőségét még eddig nem vizsgálták, azonfelül mind a mai napig nem közöltek olyan adatot, hogy a 2-helyzetben 4-8-tagú heterociklussal, különösen piperidilcsoporttal szubsztituált benzimidazolok között PARP inhibitorok lennének.

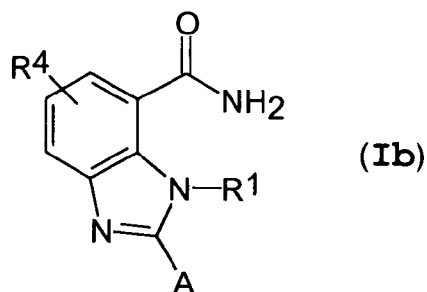
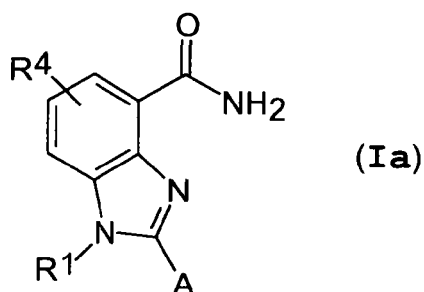
Találmányunk alapját az a meglepő felismerés képezi, hogy ha a benzimidazolváz 2-helyzetben telített heterociklusos csoporttal szubsztituált, egy karbamoilcsoport bevitele az aromás gyűrűbe olyan benzimidazoloikat eredményez, amelyek új és nagyon hatásos PARP inhibitorok.

Számos kezelésnél, például stroke esetében is, a hatóanyagot intravénásan, infúziós oldat formájában kapják a betegek. Ilyen alkalmazásnál viszont az szükséges, hogy olyan hatóanyag, esetünkben PARP inhibitor álljon rendelkezésünkre, amely a fiziológiásnak megfelelő vagy ahhoz közeli, így 5 és 8 közötti pH-értéknél kielégítően oldódik vízben, vagyis alkalmas infúziós oldat készítéséhez. Jelenleg azonban sok ismert PARP inhibitorral, és különösen a leghatásosabbakkal az a probléma, hogy vízben csak kis mértékben vagy egyáltalán nem oldódnak a fent közölt pH-értékeknél, következésképpen intravénásan nem alkalmaz-

hatók. Ezeknek a hatóanyagoknak a gyógyászati alkalmazása csak olyan gyógyszerészeti hordozók felhasználásával lehetséges, amelyekkel a vízzoldhatóság valamelyest javítható [lásd WO 97/04771 számú szabadalmi irat], azonban ezek a hordozók, például a polietilén-glikolok és a dimetil-szulfoxid gyakran okoznak mellékhatásokat, sőt, néha nem is tolerálhatók. Napjainkig nem írtak le olyan hatásos PARP inhibitorot, amelynek a vízzoldhatósága kielégítőnek bizonyult volna.

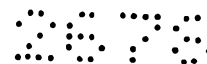
Meglepő módon azt találtuk, hogy azok a benzimidazolok, amelyek imidazolgyűrűje piperidilcsoporttal szubsztituált, nagyon hatásos inhibitorok, és az alifás aminocsoport jelenlétének köszönhetően ezekből a vegyületekből sokat képezhetünk, ami lényegesen javítja a vízzoldhatóságukat, lehetővé téve infúziós oldatok előállítását is.

Találmányunk az (I) általános képletű, új benzimidazol-származékokra vonatkozik, amelyek lévén hatásos PARP inhibitorok, és egyidejűleg megfelelő vízzoldhatóságú vegyületek, előnyösebbek a fent tárgyalt, ismert vegyületeknél. Megjegyezzük, hogy az (I) általános képletű vegyületek alatt azokat a vegyületeket értjük, amelyek az



általános képletekkel ábrázolhatók.

A találmány tárgyát képezik tehát mindenekelőtt az (I) általános képletű vegyületek — amely képletben



- R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, ahol az alkillánc valamely szénatomja a következő szubsztituenseket hordozhatja: $-OR^5$ általános képletű csoport, amelyben R^5 hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; oxocsoport; $-NR^8R^9$ általános képletű csoport, amelyben R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy R^8 és R^9 együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 4-8 gyűrűtag atomot magában foglaló, ciklusos amint képez, és az R^8 vagy R^9 jelentésének megfelelő szénlánc, vagy az $-NR^8R^9$ általános képletű csoportnak megfelelő gyűrű egy $-R^6$ általános képletű szubsztituenst hordozhat, ahol is az R^6 jelentésének megfelelő csoport, függetlenül R^2 jelentésétől, az R^2 jelentéseként megadottak közül kerülhet ki;
- R^4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, klór-, bróm- vagy fluoratom, nitro- vagy cianocsoport vagy $-NR^8R^9$, $-NH-CO-R^{10}$ vagy $-OR^8$ általános képletű csoport, amelyekben R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy R^8 és R^9 együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 4-8 gyűrűtag atomot magában foglaló ciklusos amint képez, ahol a gyűrű adott esetben 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttal, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal, $-CO-R^{41}$ vagy $-COOR^{41}$ általános képletű csoporttal (amelyekben R^{41} jelentése R^{21} jelentésével azonos) vagy fenilcsoporttal szubsztituált, és R^{10} hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent;



- A jelentése telített vagy egyszeresen telítetlen, 4-8-tagú, egy vagy két nitrogénatomot, valamint további heteroatomként egy oxigén- vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, amely oxigén- vagy kénatom az R^2 és R^3 szimbólumoknak megfelelő csoportok valamelyikével szubsztituált;
- R^2 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos, adott esetben $-R^{23}$ általános képletű csoporttal és/vagy oxocsoporttal szubsztituált, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, $-\text{CO}-(\text{NH})_{0,1}-R^{21}$ vagy $-\text{COOR}^{21}$ általános képletű csoport [amelyekben R^{21} hidrogénatomot, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent] vagy fenilcsoport, ahol ezen csoportok mindegyike még $-(\text{CH}_2)_{0-2}-R^{23}$ általános képletű csoporttal is szubsztituált lehet, és a benzolgyűrű 1, 2 vagy 3 szubsztituenst hordozhat, amelyek a következők közül kerülhetnek ki: klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, nitro-, trifluor-metil- vagy cianocsoport, $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$ vagy $-\text{COOR}^{10}$ általános képletű csoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil- vagy fenil-szulfonil-csoport SO_2NH képletű csoport, (1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-amino- vagy (fenil-szulfonil)-amino-csoport, ahol az általános képletekben R^{24} és R^{25} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy R^{24} és R^{25} együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 4-8 gyűrűtag atomot magában fog-



laló ciklusos amint képez, és a gyűrű adott esetben 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttal, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal, $-\text{CO}-\text{R}^{22}$ vagy $-\text{COOR}^{22}$ általános képletű csoporttal [amelyekben R^{22} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy fenilcsoport] vagy fenilcsoporttal szubsztituált, és R^{10} hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent;

R^{23} jelentése $-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ általános képletű csoport, amelyben R^{26} és R^{27} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy fenil-(0-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a benzolgyűrű 1, 2 vagy 3 szubsztituenst hordozhat, és ezek a következők közül kerülhetnek ki: klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metil- ciano-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, nitro-, amino-, (1-4 szénatomos alkil-karbonil)-amino-, benzoil-amino-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy fenil-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport; vagy R^{26} és R^{27} együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-8-tagú, adott esetben további heteroatomként oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó ciklusos amint képezhet, ahol a gyűrű adott esetben $-\text{R}^{28}$ általános képletű csoporttal [R^{28} jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport] szubsztituált; és R^3 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, amely vagy szubsztituálatlan, vagy 1-

-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált, amely ugyancsak lehet szubsztituálatlan vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, és ahol valamely szénatom hidrogénatomja helyén fenilcsoport állhat, amely ugyancsak 1, 2 vagy 3 szubsztituenst hordozhat, és ezek a következők közül kerülhetnek ki: klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, nitro-, trifluor-metil- vagy cianocsoport, $-(CH_2)_{0-2}-NR^{32}R^{33}$, $-NH-CO-R^{10}$, $-OR^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil- vagy metilcsoport, SO_2NH képletű csoport, (1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-amino- és (fenil-szulfonil)-amino-csoport, ahol az általános képletekben R^{32} és R^{33} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy R^{32} és R^{33} együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 4-8 gyűrűtag atomot magában foglaló ciklusos amint képez, és a gyűrű adott esetben 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttal, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal, $-CO-R^{31}$ vagy $-COOR^{31}$ általános képletű csoporttal (amelyekben R^{31} jelentése R^{21} jelentésével azonos) vagy fenilcsoporttal szubsztituált, és R^{10} hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent — és tautomereik, lehetséges enantiomereik és diasztereomereik, prodrug-származékaik és fiziológiásan elviselhető sóik.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése hidrogénatom.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek

képletében R^2 jelentése hidrogénatom.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^4 jelentése hidrogénatom.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^3 az A szimbólummal jelölt csoport nitrogénatomjához kapcsolódik.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^3 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy fenetilcsoport.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében az R^1 , R^2 és R^4 szimbólumok mindegyike hidrogénatomot jelent, A jelentése piperidilcsoport, amely a benzimidazolgyűrűhöz 4-helyzetben kapcsolódik, és R^3 jelentése a piperidilcsoporthoz 1-helyzetben kapcsolódó hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy fenetilcsoport.

Az R^1 - R^4 szimbólumokkal jelölt csoportokon belül az R^5 - R^{10} szimbólumok jelentése egymástól független.

Az $-NR^8R^9$, $-NR^{24}R^{25}$ és $-NR^{32}R^{33}$ általános képletű csoportok ciklusos aminként előnyösen piperidil-, pirrolidinil-, piperazinil- és homopiperazinilcsoportot jelentenek. A piperazinil- és homopiperazinilcsoport esetében a gyűrű előnyösen egy további szubsztituenset hordoz, amely szubsztituens 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, $-CO-R^7$ általános képletű csoport vagy fenilcsoport közül kerülhet ki.

A előnyös jelentése piperidil-, pirrolidinil-, piperazinil-, morfolinil- vagy homopiperazinilcsoport.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek,



tek, amelyek képletében A jelentése piperazinil- vagy piperidil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket alkalmazhatjuk racémátokként, valamint tiszta enantiomerek vagy diasztereomerek formájában. Olyan esetben, amikor valamely (I) általános képletű vegyületet tiszta enantiomere formájában akarjuk előállítani, például úgy járhatunk el, hogy a megfelelő (I) általános képletű vegyületet vagy annak egy köztitermékét a rezolválás klasszikus módját követve, megfelelő optikailag aktív bázisok vagy savak segítségével optikai izomerekre választjuk szét.

Az A szimbólumnak megfelelő telített vagy egyszeresen telítetlen, ciklusos szerkezetű csoportok jelenlétéből következően a vegyület lehet cisz-izomer, transz-izomer vagy ezek keveréke.

Az (I) általános képletű vegyületek mezomerei vagy tautomerei szintén a találmány tárgyát képezik.

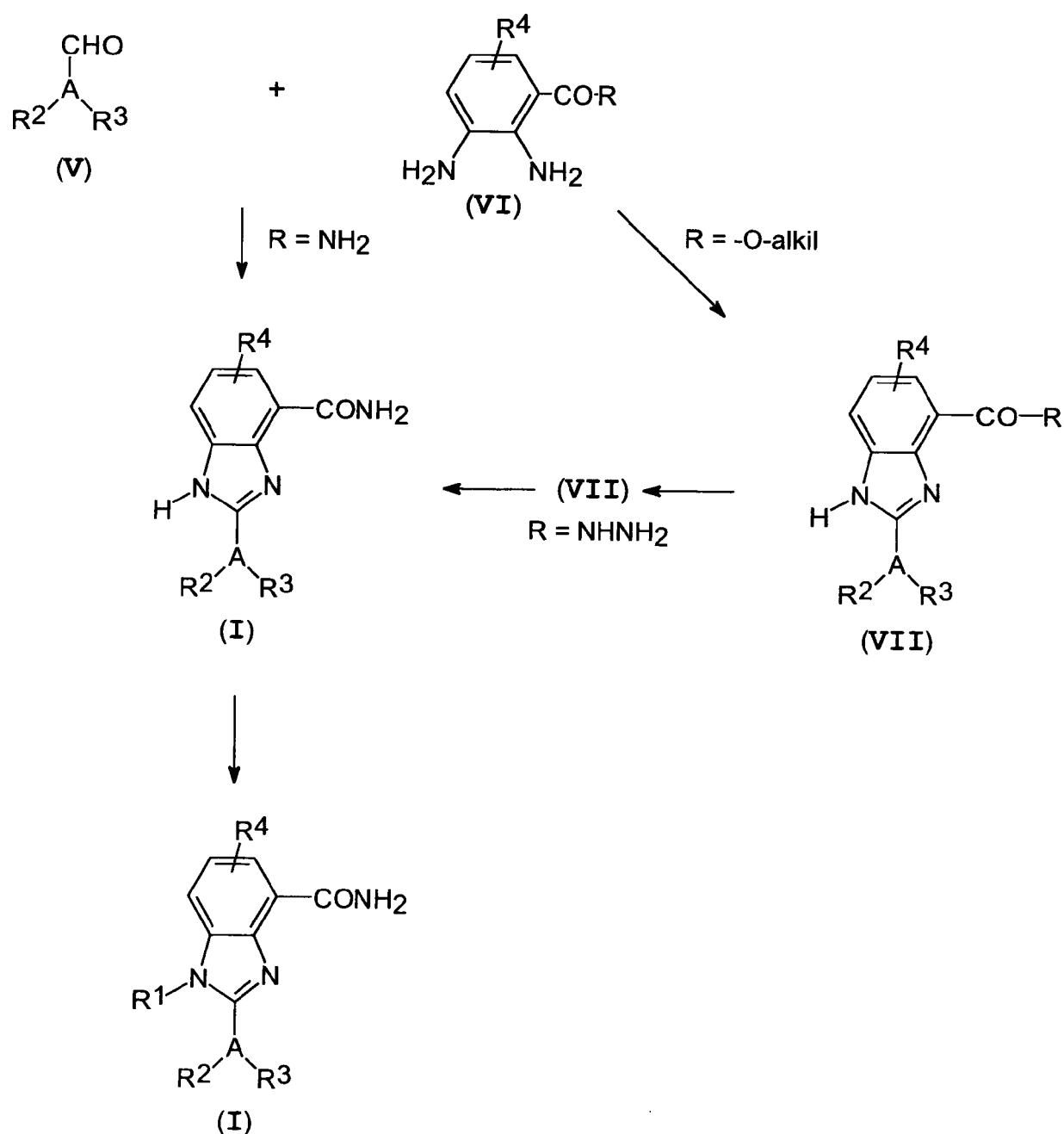
A találmány vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek fiziológiásan elviselhető sóira, amelyek úgy állíthatók elő, hogy az (I) általános képletű vegyületeket egy megfelelő savval vagy bázissal reagáltatjuk. A megfelelő savak és bázisok felsorolását megtalálhatjuk a szakirodalomban [lásd például Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, 10. kötet, 224-285. oldal], itt csak néhányat említünk példaként ezek közül, úgymint sósav, citromsav, borkősav, tejsav, foszforsav, metánszulfonsav, ecetsav, hangyasav, maleinsav, fumársav stb, illetve nátrium-hidroxid, lítium-hidroxid, kálium-hidroxid és 2-amino-2-(hidroxi-metil)-1,3-propándiol (Tris).

Prodrug-származék alatt azokat a vegyületeket értjük, amelyek in vivo körülmények között úgy metabolizálódnak, hogy belő-

lük egy (I) általános képletű vegyület keletkezik. Tipikus prodrug-származékok például a foszfátok, az aminosavak karbamátjai, az észterek és hasonló származékok.

Az (I) általános képletű vegyületeket az 1. reakcióvázlat által szemléltetett különböző szintézisutakat követve állíthatjuk elő.

1. reakcióvázlat:



Az (I) és (VII) általános képletű benzimidazolokat egy (V) általános képletű aldehid és egy (VI) általános képletű feniléndiamin kondenzációjával kapjuk. A reagáltatást előnyösen valamilyen poláris oldószerben, például etanolban vagy N,N-dimetil-formamidban, sav hozzáadásával, magasabb, rendszerint 80 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten végezzük. Kedvező a reakcióra nézve, ha a reakcióelegyhez valamilyen gyenge oxidálószer, például réz(II)-sókat is adunk, általában vizes oldat formájában.

Olyan esetben, amikor R jelentése aminocsoport, a kondenzációs reakció során közvetlenül a megfelelő új (I) általános képletű vegyület keletkezik, ezzel szemben, ha R alkoxicsoportot jelent, egy (VII) általános képletű benzimidazolt azaz egy észtert kapunk, ahol a képletben R alkoxicsoportot jelent, és amelyet rendszerint magasabb hőmérsékleten és a légkörinél magasabb nyomáson ammóniával kell tovább reagáltatnunk a kívánt (I) általános képletű savamiddá. Egy másik eljárásváltozat szerint a (VII) általános képletű észtereket valamilyen poláris oldószerben, például alkoholokban, így butanolban vagy etanolban, vagy N,N-dimetil-formamidban, melegén, előnyösen 80 °C és 130 °C közötti hőmérsékleten, hidrazinnal egy (VII) általános képletű savhidraziddá (a képletben R jelentése hidrazinocsoport) reagáltathatjuk, majd ezt követően a kapott savhidrazidot a megfelelő (I) általános képletű savamiddá — például Raney-nikkel jelenlétében, valamilyen alkoholban, visszafolyató hűtő alatt forralva a reakcióelegyet — redukálhatjuk.

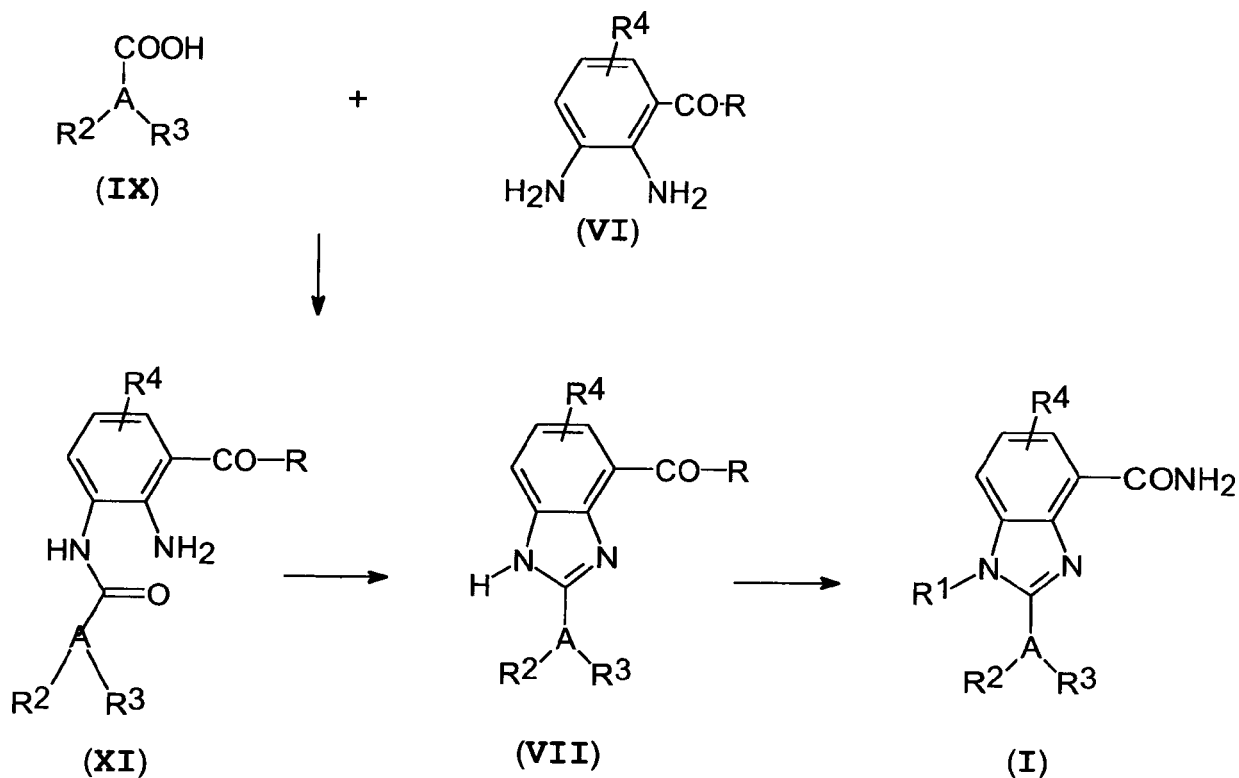
Az R^1 szimbólumnak megfelelő csoportot a szokásos alkilezési eljárásokkal vihetjük be az (I) általános képletű benzimidazolok

molekulájába. Ez esetben úgy járunk el, hogy a megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelynek a képletében R^1 hidrogénatomot jelent, bázis jelenlétében, 25-150 °C-on, de elsősorban melegen, 60 °C és 130 °C közötti hőmérsékleten, egy R^1 -L általános képletű vegyülettel — a képletben L kilépő csoportot jelent, és R^1 jelentése hidrogénatomtól eltérő — reagáltatjuk olyan (I) általános képletű vegyületté, amelynek a képletében R^1 hidrogénatomtól eltérő jelentésű. A reagáltatást többnyire valamilyen oldószerben, így N,N-dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, alkoholokban, például etanolban, ketonokban, például etil-metil-ketonban vagy acetonban, alifás éterekben, például tetrahydrofuránban, vagy szénhidrogénekben, például toluolban, vagy ezek elegyeiben végezzük. Bázisként használhatunk például alkoholátokat, így nátrium-etilátot vagy kálium-(terc-butilát)-ot, karbonátokat, így kálium-karbonátot, hidrideket, például nátrium-hidridet, vagy hidroxidokat, például nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot. Katalitikus mennyiségű koronaéttert, például 18-korona-6-éttert szintén adhatunk a reakcióelegyhez, továbbá alkalmazhatunk fázistranszfer-katalizátorokat is, ezek az eljárások megtalálhatók a szakirodalomban [lásd például R.C. Larock: Comprehensive Organic Transformations, 1989, 445. és azt követő oldalak]. Az L szimbólummal jelölt kilépő csoport lehet például halogénatom, így bróm-, klór- vagy jódatom, valamint [(4-tolil)-szulfonil]-oxi- vagy (metil-szulfonil)-oxi-csoport.

Az 1. reakcióvázlat szerinti (V) általános képletű aldehid, például benzaldehid helyett kiindulási vegyületként használhatunk (IX) általános képletű benzoésavakat, illetve (XIII) általános

képletű benzonitrileket (lásd a 2., illetve 3. reakcióvázlatot) is. Ezeknek a származékoknak az előállítása az (V) általános képletű szubsztituált benzaldehidekével azonos módon történhet.

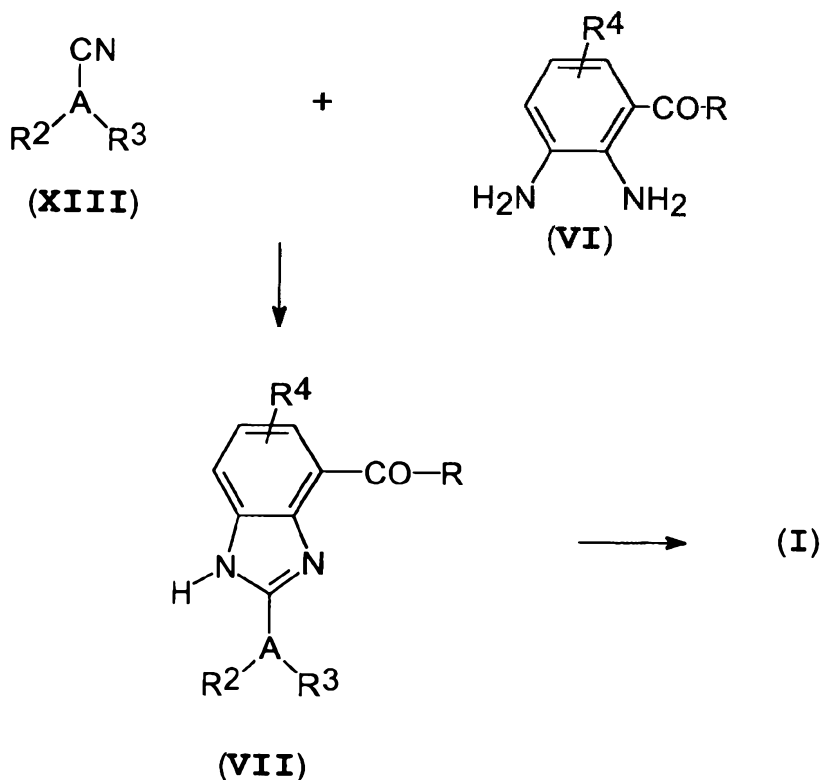
2. reakcióvázlat:



A (IX) általános képletű vegyületekből kiindulva a (VII) általános képletű vegyületek előállítását kondenzációs reakcióval, két lépésben végezzük. Az első lépésben egy (IX) általános képletű benzoesavat egy (VI) általános képletű anilinnel a peptidkémiai szokásos kapcsolási eljárást követve — a reakciókörülményeket illetően lásd például Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, 4. kiadás, E5, V. fejezet; vagy C.R. Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, 972. és azt követő oldalak — egy (XI) általános képletű savamiddá reagáltatunk, majd a savamidot a második lépésben melegítéssel, például 60 °C és 180 °C közötti hőmérsékleten, oldószer nélkül,

vagy valamilyen oldószerben, például N,N-dimetil-formamidban, sav, például ecetsav hozzáadásával, vagy közvetlenül ecetsavban a megfelelő benzimidazollá ciklizáljuk.

3. reakcióvázlat:



A (VI) általános képletű fenilén-diaminokat a (XIII) általános képletű benzonitrilekkel szintén a szokásos körülmények között reagáltathatjuk. Használhatunk oldószereket, például N,N-dimetil-formamidot, és a reagáltatást sav hozzáadásával, melegen, így 60 °C és 200 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Előállíthatjuk a savamidokat benzonitrilekből a szakirodalomban leírt [lásd J. Amer. Chem. Soc. 427 (1957); és J. Org. Chem. 1017 (1987)] hagyományos eljárásokkal is.

A találmány szerinti (I) általános képletű szubsztituált benzimidazolok a poli(ADP-ribóz)-polimeráz enzim (EC 2.4.2.30), rövidítve PARP inhibitorai.

Az (I) általános képletű vegyületek inhibitor hatását úgy határozzuk meg, hogy a szakirodalomban már korábban leírt módszerrel megmérjük az enzimaktivitást, amelynek a mértékét azután K_i -érték formájában adjuk meg. Az (I) általános képletű vegyületek inhibitor hatását ilyen módon meghatározva azt találtuk, hogy azok gátolják a poli(ADP-ribóz)-polimeráz enzim (EC 2.4.2.30), vagy rövidebb nevén PARP működését.

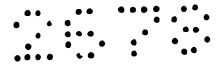
Az (I) általános képletű szubsztituált benzidiazolok tehát a poli(ADP-ribóz)-polimerázzal (PARP), vagy más néven poli(ADP-ribóz)-szintetázzal (PARS) szemben inhibitor hatást fejtenek ki, következésképpen ezeknek az enzimeknek a megnövekedett aktivitásával kapcsolatba hozható betegségek kezelésére és megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására alkalmazhatók.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket az isémia okozta károsodások kezelésére, továbbá a különböző szervekben várhatóan fellépő isémiás állapotok esetében megelőzésre alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti (I) általános képletű benzimidazolokat tehát alkalmazhatjuk az isémia, trauma (kraniocerebrális trauma), erős vérzés, szubarachnoidális vérzés és stroke okozta neurodegeneratív elváltozások, valamint más neurodegeneratív betegségek, így multiinfarktusos dementia, Alzheimer-kór, Huntington-betegség és az epilepszia különféle formái, különösen generalizált epilepsziás rohamok, például kicroham (petit mal), tónusos-klónusos rohamok, a temporális lebenyre kiterjedő parciális rohamok és komplex parciális rohamok, továbbá a szív miokardiális isémia okozta károsodása, és a vesék renális isémia, így akut

veseelégtelenség vagy gyógyszerek, például ciklosporin okozta károsodása, vagy a veseátültetés után vagy közben keletkezett károsodások kezelésére és megelőzésére. Az (I) általános képletű vegyületek azonfelül alkalmazást nyerhetnek akut szívizominfarktus vagy a gyógyszeres (például TPA, retepláz vagy sztreptokináz), valamint mechanikus (például lézer vagy Rotablator) beavatkozással végzett lízis alatt vagy után bekövetkező károsodások, és például a szívbillentyű cseréje közben vagy azt követően, továbbá aneurizmás reakciók következtében és szívátültetés során keletkezett mikroinfarktuszok kezelésében. Az (I) általános képletű vegyületek alkalmazhatók még a kritikus mértékben beszűkült koszorúserek revaszkularizációját célzó beavatkozások, például perkután transzluminális angioplasztika (PTCA) és bypass műtétek esetén, vagy olyankor, ha ilyen kezelés a perifériás artériák, például a lábszár ereinek kritikus mértékű szűkületével kapcsolatban válik szükségessé. Ugyancsak javallott az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a tumorok és metasztázisaik kemoterápiájában, valamint gyulladásos és reumás betegségek, például reumatoid arthritis kezelésére. Mindezekben túlmenően az (I) általános képletű vegyületeket diabetes mellitus, szepszis, valamint bizonyos esetben így szeptikus sokk vagy felnőttkori respiratorikus distressz szindróma (ARDS, légzési sokk) következtében fellépő, több szervet érintő működési elégtelenség kezelésére is alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti új gyógyszerkészítmények egy (I) általános képletű vegyület terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazzák a szokásos gyógyszerészeti hordozókkal és segédanyagokkal kombinálva.



Külsőleges, helyi alkalmazásra megfelelőek például a por, kenőcs vagy spray gyógyszerformák, amelyek a hatóanyagot a szokásos koncentrációban tartalmazzák, azaz a hatóanyag rendszerint a készítmény 0,001-1, előnyösen 0,001-0,1 tömeg%-át teszi ki.

A belsőleg használatos készítmények gyógyszerformáját úgy választjuk meg, hogy az egyetlen dózis, például a testtömeg egy kilogrammjára számítva 0,1-100 mg tömegű hatóanyag beadására legyen alkalmas. Az ilyen formában előállított készítményből a kezelőorvos a páciensnek a betegség típusától és súlyosságától függően napi egyetlen adagot vagy több adagot rendelhet.

A találmány szerinti új gyógyszerkészítmények a hatóanyagon kívül az alkalmazás módjának megfelelő hagyományos hordozókat és hígítószerkeket tartalmaznak. Olyan esetben, amikor a készítményt külsőleges, helyi alkalmazásra szánjuk, a gyógyszerészeti segédanyagok a következőkből kerülhetnek ki: etanol, izopropil-alkohol, oxietilezett ricinusolaj, oxietilezett, hidrogénezett ricinusolaj, poliakrilsav, polietilén-glikol, polietilén-glikol-sztearát, etoxilezett zsíralkoholok, folyékony paraffin, vazelin és lanolin. A belső alkalmazásra szánt készítmények például laktóz, propilén-glikol, etanol, keményítő, talkum és poli(vinil-pirrolidon) felhasználásával állíthatók elő.

Antioxidánsokat, így tokoferolt, butilezett hidroxianizolt és butilezett hidroxitoluolt, ízjavító adalékokat, stabilizálószereket, emulgenseket és lubrikánsokat szintén tartalmazhatnak a gyógyszerkészítmények.

A gyógyszerkészítményekben a hatóanyaggal kombinált formában jelen levő gyógyszerészeti hordozókkal és adalékokkal, vala-

mint a gyógyszerkészítmények előállításánál felhasznált segédanyagokkal szemben általános követelmény, hogy azok toxikológiailag biztonságosak és a megfelelő hatóanyaggal kompatibilisek legyenek. A gyógyszerkészítményeket általában hagyományos módon, például a hatóanyag, valamint a szokásos hordozók és hígítószerrek összekeverésével állítjuk elő.

A gyógyszerkészítményeket különböző módon, például orálisan, parenterálisan, így intravénás infúzió formájában, a bőr alá fecskendezve vagy intraperitoneálisan adhatjuk be a betegnek, továbbá alkalmazhatjuk helyileg, ezért a gyógyszerforma is ennek megfelelően például tabletta, emulzió, infúziós és injekciós oldat, pép, kenőcs, zselé, krém, por vagy spray lehet.

A példákban megadottakon kívül, az itt közölt eljárásokkal előállítható, különösen előnyös vegyületek a következők:

- ¹ 2-(N-[(terc-butoxi)-karbonil] -piperidin-4-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- ² 2-(N-metil-piperidin-4-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- ³ 2-(N-izopropil-piperidin-4-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁴ 2-(N-ciklohexil-piperidin-4-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁵ transz-2-[N-(4-propil-ciklohexil) -piperidin-4-il] -benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁶ 2-(N-benzil-piperidin-4-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁷ 2-(N-fenetil-piperidin-4-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁸ 2-{ N-[2-(4-fluor-fenil) -etil] -piperidin-4-il} -benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁹ 2-{ N-[2-(4-klór-fenil) -etil] -piperidin-4-il} -benzimidazol-4-karboxamid;



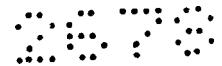
- ¹⁰ 2-{ N-[2-(4-bróm-fenil)-etil] -piperidin-4-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- ¹¹ 2-{ N-[2-(4-jód-fenil)-etil] -piperidin-4-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- ¹² 2-{ N-[2-(4-nitro-fenil)-etil] -piperidin-4-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- ¹³ 2-{ N-[2-(4-ciano-fenil)-etil] -piperidin-4-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- ¹⁴ 2-[N-{ 2-[4-(trifluor-metil)-fenil] -etil} -piperidin-4-il] -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ¹⁵ 2-{ N-[2-(4-tolil)-etil] -piperidin-4-il} -benzimidazol-4-
-karboxamid;
- ¹⁶ 2-{ N-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil] -piperidin-4-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- ¹⁷ 2-{ N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil] -piperidin-4-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- ¹⁸ 2-[N-{ 2-[4-(dimetil-amino)-fenil] -etil} -piperidin-4-il] -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ¹⁹ 2-[N-{ 2-[4-(acetil-amino)-fenil] -etil} -piperidin-4-il] -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²⁰ 2-{ N-[2-[4-[(fenil-szulfonyl)-amino] -fenil] -etil] -piperidin-
-4-il} -benzimidazol-4-karboxamid;
- ²¹ 2-[N-{ 2-[4-(fenil-szulfonyl)-fenil] -etil} -piperidin-4-il] -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²² 2-[N-{ 2-[4-(metoxi-karbonil)-fenil] -etil} -piperidin-4-il] -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²³ 2-(N-acetil-piperidin-3-il)-benzimidazol-4-karboxamid;



- 24 2- (N-propil-piperidin-3-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- 25 2- (N-izopropil-piperidin-3-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- 26 2- (N-ciklohexil-piperidin-3-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- 27 transz-2-[N- (4-propil-ciklohexil) -piperidin-3-il] -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 28 2- (N-fenetil-piperidin-3-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- 29 2-{ N-[2- (4-klórr-fenil) -etil] -piperidin-3-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 30 2- (3-pirrolidinil) -benzimidazol-4-karboxamid;
- 31 2- (N-acetil-pirrolidin-3-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- 32 2-{ N-[(terc-butoxi) -karbonil] -pirrolidin-3-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 33 2- (N-propil-pirrolidin-3-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- 34 2- (N-izopropil-pirrolidin-3-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- 35 2- (N-ciklohexil-pirrolidin-3-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- 36 transz-2-[N- (4-propil-ciklohexil) -pirrolidin-3-il] -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 37 2- (N-benzil-pirrolidin-3-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- 38 2- (N-fenetil-pirrolidin-3-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- 39 2-{ N-[2- (4-klórr-fenil) -etil] -pirrolidin-3-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 40 2-{ N-[2- (4-nitro-fenil) -etil] -pirrolidin-3-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 41 2-{ N-[2- (4-ciano-fenil) -etil] -pirrolidin-4-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 42 2-[N-{ 2-[4- (trifluor-metil) -fenil] -etil} -pirrolidin-3-il] -
-benzimidazol-4-karboxamid;



- ⁴³ 2-(N-[2-(4-tolil)-etil] -pirrolidin-3-il) -benzimidazol-4-
-karboxamid;
- ⁴⁴ 2-(N-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil] -pirrolidin-3-il) -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- ⁴⁵ 2-(N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil] -pirrolidin-3-il) -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- ⁴⁶ 2-[N-{ 2-[4-(dimetil-amino)-fenil] -etil} -pirrolidin-3-il] -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁴⁷ 2-[N-{ 2-[4-(acetil-amino)-fenil] -etil} -pirrolidin-3-il] -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁴⁸ 2-{ N-[2-{ 4-[(fenil-szulfonyl)-amino] -fenil} -etil] -pirrolidin-
-3-il} -benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁴⁹ 2-[N-{ 2-[4-(fenil-szulfonyl)-fenil] -etil} -pirrolidin-3-il] -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁵⁰ 2-[N-{ 2-[4-(metoxi-karbonil)-fenil] -etil} -pirrolidin-4-il] -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁵¹ 2-(2-pirrolidinil) -benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁵² 2-(4-acetil-piperazin-1-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁵³ 2-{ 4-[(terc-butoxi)-karbonil] -piperazin-1-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- ⁵⁴ 2-(4-metil-piperazin-1-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁵⁵ 2-(4-propil-piperazin-1-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁵⁶ 2-(4-izopropil-piperazin-1-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁵⁷ 2-(4-ciklohexil-piperazin-1-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁵⁸ transz-2-[4-(4-propil-ciklohexil)-piperazin-1-il] -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- ⁵⁹ 2-(4-benzil-piperazin-1-il) -benzimidazol-4-karboxamid;



- 60 2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 61 2-{ 4-[2-(4-fluor-fenil)-etil] -piperazin-1-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 62 2-{ 4-[2-(4-klór-fenil)-etil] -piperazin-1-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 63 2-{ 4-[2-(4-bróm-fenil)-etil] -piperazin-1-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 64 2-{ 4-[2-(4-jód-fenil)-etil] -piperazin-1-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 65 2-{ 4-[2-(4-nitro-fenil)-etil] -piperazin-1-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 66 2-{ 4-[2-(4-ciano-fenil)-etil] -piperazin-1-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 67 2-{ 4-{ 2-[4-(trifluor-metil)-fenil] -etil} -piperazin-1-il} -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- 68 2-{ 4-[2-(4-tolil)-etil] -piperazin-1-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 69 2-{ 4-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil] -piperazin-1-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 70 2-{ 4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil] -piperazin-1-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 71 2-[4-{ 2-[4-(dimetil-amino)-fenil] -etil} -piperazin-1-il} -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- 72 2-[4-{ 2-[4-(acetil-amino)-fenil] -etil} -piperazin-1-il} -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- 73 2-{ 4-[2-{ 4-[(fenil-szulfonyl)-amino] -fenil} -etil] -piperazin-
-1-il} -benzimidazol-4-karboxamid;



- 74 2-[4-{ 2-[4-(fenil-szulfonyl)-fenil]-etil}-piperazin-1-il]-
-benzimidazol-4-karboxamid;
- 75 2-[4-{ 2-[4-(metoxy-karbonil)-fenil]-etil}-piperazin-1-il]-
-benzimidazol-4-karboxamid;
- 76 2-(1-homopiperazinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 77 2-(4-acetil-homopiperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 78 2-{ 4-[(terc-butoxi)-karbonil]-homopiperazin-1-il}-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 79 2-(4-metil-homopiperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 80 2-(4-propil-homopiperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 81 2-(4-izopropil-homopiperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 82 2-(4-ciklohexil-homopiperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 83 transz-2-[4-(4-propil-ciklohexil)-homopiperazin-1-il]-
-benzimidazol-4-karboxamid;
- 84 2-(4-benzil-homopiperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 85 2-(4-fenetil-homopiperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 86 2-{ 4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-homopiperazin-1-il}-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 87 2-{ 4-[2-(4-klór-fenil)-etil]-homopiperazin-1-il}-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 88 2-{ 4-[2-(4-bróm-fenil)-etil]-homopiperazin-1-il}-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 89 2-{ 4-[2-(4-jód-fenil)-etil]-homopiperazin-1-il}-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 90 2-{ 4-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-homopiperazin-1-il}-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 91 2-{ 4-[2-(4-ciano-fenil)-etil]-homopiperazin-1-il}-benzimidazol-
-4-karboxamid;



- ⁹² 2-[4-(2-[4-(trifluor-metil)-fenil] -etil) -homopiperazin-1-il] -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁹³ 2-(4-[2-(4-tolil) -etil] -homopiperazin-1-il) -benzimidazol-
-4-karboxamid;
- ⁹⁴ 2-(4-[2-(4-hidroxi-fenil) -etil] -homopiperazin-1-il) -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁹⁵ 2-(4-[2-(4-metoxi-fenil) -etil] -homopiperazin-4-il) -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁹⁶ 2-[4-(2-[4-(dimetil-amino)-fenil] -etil) -homopiperazin-1-il] -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁹⁷ 2-[4-(2-[4-(acetil-amino)-fenil] -etil) -homopiperazin-1-il] -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁹⁸ 2-(4-[2-(4-[(fenil-szulfonyl)-amino] -fenil) -etil] -homopiperazin-
-1-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- ⁹⁹ 2-[4-(2-[4-(fenil-szulfonyl)-fenil] -etil) -homopiperazin-1-il] -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ¹⁰⁰ 2-[4-(2-[4-(metoxi-karbonil)-fenil] -etil) -homopiperazin-1-il] -
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ¹⁰¹ 1-metil-2-(4-piperidil) -benzimidazol-4-karboxamid;
- ¹⁰² 2-(N-[(terc-butoxi) -karbonil] -piperidin-4-il) -1-metil-
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ¹⁰³ 1-metil-2-(N-metil-piperidin-4-il) -benzimidazol-4-karboxamid;
- ¹⁰⁴ 2-(N-izopropil-piperidin-4-il) -1-metil-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- ¹⁰⁵ 2-(N-benzil-piperidin-4-il) -1-metil-benzimidazol-4-karboxamid;
- ¹⁰⁶ 2-(N-fenetil-piperidin-4-il) -1-metil-benzimidazol-4-karboxamid;
- ¹⁰⁷ 2-(N-[2-(4-klór-fenil) -etil] -piperidin-4-il) -1-metil-
-benzimidazol-4-karboxamid;



- 108 2-(N-acetil-piperidin-3-il)-1-metil-benzimidazol-4-karboxamid;
109 1-metil-2-(3-pirrolidinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
110 2-(N-acetil-pirrolidin-3-il)-1-metil-benzimidazol-4-karboxamid;
111 2-(N-[(terc-butoxi)-karbonil]-pirrolidin-3-il)-1-metil-
-benzimidazol-4-karboxamid;
112 1-metil-2-(N-metil-pirrolidin-3-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
113 1-metil-2-(N-propil-pirrolidin-3-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
114 2-(N-izopropil-pirrolidin-3-il)-1-metil-benzimidazol-4-
-karboxamid;
115 2-(N-benzil-pirrolidin-3-il)-1-metil-benzimidazol-4-karboxamid;
116 2-(N-fenetil-pirrolidin-3-il)-1-metil-benzimidazol-4-
-karboxamid;
117 2-(N-[2-(4-klór-fenil)-etil]-pirrolidin-3-il)-1-metil-
-benzimidazol-4-karboxamid;
118 1-metil-2-(2-pirrolidinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
119 2-(N-acetil-pirrolidin-2-il)-1-metil-benzimidazol-4-karboxamid;
120 1-metil-2-(1-piperazinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
121 2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-metil-benzimidazol-4-karboxamid;
122 2-(4-[(terc-butoxi)-karbonil]-piperazin-1-il)-1-metil-
-benzimidazol-4-karboxamid;
123 1-metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
124 1-metil-2-(4-propil-piperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
125 2-(4-izopropil-piperazin-1-il)-1-metil-benzimidazol-4-
-karboxamid;
126 2-(4-benzil-piperazin-1-il)-1-metil-benzimidazol-4-karboxamid;
127 2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-1-metil-benzimidazol-4-karboxamid;
128 2-(4-[2-(4-klór-fenil)-etil]-piperazin-1-il)-1-metil-
-benzimidazol-4-karboxamid;



- 129 2-(1-homopiperazinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 130 2-(4-acetil-homopiperazin-1-il)-1-metil-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 131 2-{ 4-[(terc-butoxi)-karbonil] -homopiperazin-1-il} -1-metil-
-benzimidazol-4-karboxamid;
- 132 1-metil-2-(4-metil-homopiperazin-1-il)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 133 1-metil-2-(4-propil-homopiperazin-1-il)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 134 2-(4-izopropil-homopiperazin-1-il)-1-metil-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 135 2-(4-benzil-homopiperazin-1-il)-1-metil-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 136 2-(4-fenetil-homopiperazin-1-il)-1-metil-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 137 2-{ 4-[2-(4-klór-fenil)-etil] -homopiperazin-1-il} -1-metil-
-benzimidazol-4-karboxamid;
- 138 1-etil-2-(4-piperidil)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 139 1-izopropil-2-(4-piperidil)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 140 1-(2-hidroxi-etil)-2-(4-piperidil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 141 1-(2-metoxi-etil)-2-(4-piperidil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 142 1-(2-amino-etil)-2-(4-piperidil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 143 1-[2-(dimetil-amino)-etil] -2-(4-piperidil)-benzimidazol-
-4-karboxamid;

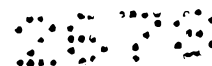
- 144 2-(4-piperidil)-1-(2-piperidino-etil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 145 2-(4-piperidil)-1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 146 1-[2-(2-etil-piperidino)-etil]-2-(4-piperidil)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 147 1-etil-2-(3-piperidil)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 148 1-izopropil-2-(3-piperidil)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 149 1-(2-hidroxi-etil)-2-(3-piperidil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 150 1-(2-metoksi-etil)-2-(3-piperidil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 151 1-(2-amino-etil)-2-(3-piperidil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 152 1-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(3-piperidil)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 153 2-(3-piperidil)-1-(2-piperidino-etil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 154 2-(3-piperidil)-1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 155 1-[2-(2-etil-piperidino)-etil]-2-(3-piperidil)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 156 1-etil-2-(3-pirrolidinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 157 1-izopropil-2-(3-pirrolidinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 158 1-(2-hidroxi-etil)-2-(3-pirrolidinil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 159 1-(2-metoksi-etil)-2-(3-pirrolidinil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;



- 160 1-(2-amino-etil)-2-(3-pirrolidinil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 161 1-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(3-pirrolidinil)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 162 1-(2-piperidino-etil)-2-(3-pirrolidinil)-1-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 163 1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-(3-pirrolidinil)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 164 1-[2-(2-etil-piperidino)-etil]-2-(3-pirrolidinil)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 165 1-etil-2-(2-pirrolidinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 166 1-izopropil-2-(2-pirrolidinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 167 1-(2-hidroxi-etil)-2-(2-pirrolidinil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 168 1-(2-metoksi-etil)-2-(2-pirrolidinil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 169 1-(2-amino-etil)-2-(2-pirrolidinil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 170 1-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(2-pirrolidinil)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 171 1-(2-piperidino-etil)-2-(2-pirrolidinil)-1-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 172 1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-(2-pirrolidinil)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 173 1-[2-(2-etil-piperidino)-etil]-2-(2-pirrolidinil)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 174 1-etil-2-(1-piperazinil)-benzimidazol-4-karboxamid;



- 175 1-izopropil-2-(1-piperazinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 176 1-(2-hidroxi-etil)-2-(1-piperazinil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 177 1-(2-metoksi-etil)-2-(1-piperazinil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 178 1-(2-amino-etil)-2-(1-piperazinil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 179 1-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(1-piperazinil)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 180 2-(1-piperazinil)-1-(2-piperidino-etil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 181 2-(1-piperazinil)-1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 182 1-[2-(2-etil-piperidino)-etil]-2-(1-piperazinil)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 183 1-etil-2-(1-homopiperazinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 184 2-(1-homopiperazinil)-1-izopropil-benzimidazol-4-karboxamid;
- 185 1-(2-hidroxi-etil)-2-(1-homopiperazinil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 186 2-(1-homopiperazinil)-1-(2-metoksi-etil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 187 1-(2-amino-etil)-2-(1-homopiperazinil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 188 1-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(1-homopiperazinil)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 189 2-(1-homopiperazinil)-1-(2-piperidino-etil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;



- ¹⁹⁰ 2-(1-homopiperazinil)-1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- ¹⁹¹ 1-[2-(2-etil-piperidino)-etil]-2-(1-homopiperazinil)-
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ¹⁹² 1-etil-2-(N-propil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- ¹⁹³ 1-izopropil-2-(N-propil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- ¹⁹⁴ 1-(2-hidroxi-etil)-2-(N-propil-piperidin-4-il)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- ¹⁹⁵ 1-(2-metoksi-etil)-2-(N-propil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- ¹⁹⁶ 1-(2-amino-etil)-2-(N-propil-piperidin-4-il)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- ¹⁹⁷ 1-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(N-propil-piperidin-4-il)-
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ¹⁹⁸ 1-(2-piperidino-etil)-2-(N-propil-piperidin-4-il)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- ¹⁹⁹ 1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-(N-propil-piperidin-4-il)-
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²⁰⁰ 1-[2-(2-etil-piperidino)-etil]-2-(N-propil-piperidin-4-il)-
-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²⁰¹ 1-etil-2-(N-propil-piperidin-3-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²⁰² 1-izopropil-2-(N-propil-piperidin-3-il)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- ²⁰³ 1-(2-hidroxi-etil)-2-(N-propil-piperidin-3-il)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- ²⁰⁴ 1-(2-metoksi-etil)-2-(N-propil-piperidin-3-il)-benzimidazol-4-
-karboxamid;

- 205 1-(2-amino-etil)-2-(N-propil-piperidin-3-il)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 206 1-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(N-propil-piperidin-3-il)-
-benzimidazol-4-karboxamid;
- 207 1-(2-piperidino-etil)-2-(N-propil-piperidin-3-il)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 208 1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-(N-propil-piperidin-3-il)-
-benzimidazol-4-karboxamid;
- 209 1-[2-(2-etil-piperidino)-etil]-2-(N-propil-piperidin-3-il)-
-benzimidazol-4-karboxamid;
- 210 1-etil-2-(N-propil-pirrolidin-3-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- 211 1-izopropil-2-(N-propil-pirrolidin-3-il)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
- 212 1-(2-hidroxi-etil)-2-(N-propil-pirrolidin-3-il)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 213 1-(2-metoksi-etil)-2-(N-propil-pirrolidin-3-il)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 214 1-(2-amino-etil)-2-(N-propil-pirrolidin-3-il)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 215 1-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(N-propil-pirrolidin-3-il)-
-benzimidazol-4-karboxamid;
- 216 1-(2-piperidino-etil)-2-(N-propil-pirrolidin-3-il)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
- 217 1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-(N-propil-pirrolidin-3-il)-
-benzimidazol-4-karboxamid;
- 218 1-[2-(2-etil-piperidino)-etil]-2-(N-propil-pirrolidin-3-il)-
-benzimidazol-4-karboxamid;

- 219 1-etil-2-(N-propil-pirrolidin-2-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
220 1-izopropil-2-(N-propil-pirrolidin-2-il)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
221 1-(2-hidroxi-etil)-2-(N-propil-pirrolidin-2-il)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
222 1-(2-metoksi-etil)-2-(N-propil-pirrolidin-2-il)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
223 1-(2-amino-etil)-2-(N-propil-pirrolidin-2-il)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
224 1-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(N-propil-pirrolidin-2-il)-
-benzimidazol-4-karboxamid;
225 1-(2-piperidino-etil)-2-(N-propil-pirrolidin-2-il)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
226 1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-(N-propil-pirrolidin-2-il)-
-benzimidazol-4-karboxamid;
227 1-[2-(2-etil-piperidino)-etil]-2-(N-propil-pirrolidin-2-il)-
-benzimidazol-4-karboxamid;
228 1-etil-2-(4-propil-piperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
229 1-izopropil-2-(4-propil-piperazin-1-il)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
230 1-(2-hidroxi-etil)-2-(4-propil-piperazin-1-il)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
231 1-(2-metoksi-etil)-2-(4-propil-piperazin-1-il)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
232 1-(2-amino-etil)-2-(4-propil-piperazin-1-il)-benzimidazol-
-4-karboxamid;
233 1-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(4-propil-piperazin-1-il)-
-benzimidazol-4-karboxamid;

- ²³⁴ 1-(2-piperidino-etil)-2-(4-propil-piperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²³⁵ 1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-(4-propil-piperazin-2-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²³⁶ 1-[2-(2-etil-piperidino)-etil]-2-(4-propil-piperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²³⁷ 1-etil-2-(4-propil-homopiperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²³⁸ 1-izopropil-2-(4-propil-homopiperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²³⁹ 1-(2-hidroxi-etil)-2-(4-propil-homopiperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²⁴⁰ 1-(2-metoxi-etil)-2-(4-propil-homopiperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²⁴¹ 1-(2-amino-etil)-2-(4-propil-homopiperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²⁴² 1-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-(4-propil-homopiperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²⁴³ 1-(2-piperidino-etil)-2-(4-propil-homopiperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²⁴⁴ 1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-(4-propil-homopiperazin-2-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²⁴⁵ 1-[2-(2-etil-piperidino)-etil]-2-(4-propil-homopiperazin-1-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²⁴⁶ 6-klór-2-(4-piperidil)-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²⁴⁷ 6-klór-2-(3-piperidil)-benzimidazol-4-karboxamid;
- ²⁴⁸ 6-klór-2-(3-pirrolidinil)-benzimidazol-4-karboxamid;



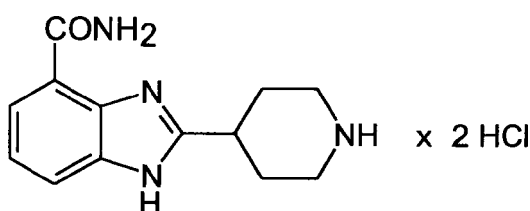
- 249 6-klór-2-(1-piperazinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
250 2-(1-homopiperazinil)-6-klór-benzimidazol-4-karboxamid;
251 6-etil-2-(4-piperidil)-benzimidazol-4-karboxamid;
252 6-etil-2-(3-piperidil)-benzimidazol-4-karboxamid;
253 6-etil-2-(3-pirrolidinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
254 6-etil-2-(1-piperazinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
255 6-etil-2-(1-homopiperazinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
256 6-amino-2-(4-piperidil)-benzimidazol-4-karboxamid;
257 6-amino-2-(3-piperidil)-benzimidazol-4-karboxamid;
258 6-amino-2-(3-pirrolidinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
259 6-amino-2-(1-piperazinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
260 6-amino-2-(1-homopiperazinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
261 2-(4-piperidil)-6-(1-pirrolidinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
262 2-(3-piperidil)-6-(1-pirrolidinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
263 2-(3-pirrolidinil)-6-(1-pirrolidinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
264 2-(1-piperazinil)-6-(1-pirrolidinil)-benzimidazol-4-karboxamid;
265 2-(1-homopiperazinil)-6-(1-pirrolidinil)-benzimidazol-4-
-karboxamid;
266 2-(3-metil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
267 2-(3-ciklohexil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
268 2-(2-ciklohexil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
269 2-(3-fenil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
270 2-(4-fenil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
271 2-(2-karboxi-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karboxamid;
272 2-[2-(etoxi-karbonil)-piperidin-4-il] -benzimidazol-4-karboxamid;
273 2-{ 2-[(ciklohexil-oxi)-karbonil] -piperidin-4-il} -benzimidazol-
-4-karboxamid;

²⁷⁴ 2-{ 2-[(benzil-oxi)-karbonil] -piperidin-4-il} -benzimidazol-4-
-karboxamid;

²⁷⁵ 2-[2-(fenoxi-karbonil)-piperidin-4-il] -benzimidazol-4-
-karboxamid.

1. példa:

2-(4-Piperidil)-benzimidazol-4-karboxamid-dihidroklorid



a) N-[2-Amino-3-(etoxi-karbonil)-fenil]-1-[(terc-butoxi)- -karbonil]-piperidin-4-karboxamid

5,5 g (24 mmol) 1-[(terc-butoxi)-karbonil]-piperidin-4-
-karbonsavat és 4,3 g (24 mmol) etil-(2,3-diamino-benzoát)-ot
6,0 g (60 mmol) trietil-aminnal és 3,2 g (24 mmol) 1-hidroxi-
-benzotriazollal együtt feloldunk 100 ml vízmentes tetrahidro-
furánban, azután 0 °C-on 4,6 g (24 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-
-propil]-3-etil-karbodiimidet adunk az oldathoz. A reakcióele-
gyet 1 óra hosszat 0 °C-on, utána 24 órán át szobahőmérsékleten
keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot etil-
-acetát és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosz-
latjuk, azután a szerves fázist 5%-os citromsavoldattal mossuk,
szárítjuk, végül az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A visz-
szamaradó termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 8,4 g.

b) Etil-[2-{1-[(terc-butoxi)-karbonil]-piperidin-4-il}- -benzimidazol-4-karboxilát]

8,1 g, a fenti a) pontban leírtak szerint előállított közti-termékhez 100 ml tömény ecetsavat adunk, 30 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk az elegyet, azután vákuumban bepároljuk, majd a párlási maradékot etil-acetát és víz között megoszlatjuk. A szerves fázist vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat-tal és vízzel mossuk, végül az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 4,6 g.

**c) Etil-[2-(4-Piperidil)-benzimidazol-4-karboxilát]-
-dihidroklorid**

3,7 g (9,9 mmol), a fenti b) pontban leírtak szerint előállított vegyülethez 50 ml 4 M dioxános hidrogén-klorid-oldatot adunk, az elegyet 1 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, majd nagy mennyiségű dietil-éterrel meghígítjuk. A levált csapadékot kiszűrjük és leszívátjuk, így 3,2 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

d) 2-(4-Piperidil)-benzimidazol-4-karbohidrazid

2,7 g (7,8 mmol), a fenti c) pontban leírtak szerint előállított vegyület, 2,7 g (54 mmol) hidrazin és 30 ml butanol elegyét 15 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, utána vákuumban bepároljuk, majd a párlási maradékot etil-acetát és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megoszlatjuk. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, így 0,9 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

e) 2-(4-Piperidil)-benzimidazol-4-karboxamid-dihidroklorid

0,8 g (3,1 mmol), a fenti d) pontban leírtak szerint előállított vegyület és 20 ml N,N-dimetil-formamid elegyéhez mintegy 2,4 g Raney-nikkelt és 20 ml vizet adunk. A reakcióelegyet 100



°C-ra melegítjük, ezen a hőmérsékleten reagáltatjuk 8 óra hosszán, azután megszűrjük. A maradékot felvesszük etanolban, és a nyersterméket dietil-éter hozzáadásával kicsapjuk. A csapadékot feloldjuk izopropil-alkoholban, az oldathoz izopropil-alkoholos hidrogén-klorid-oldatot adunk, majd a levált sót szívatással kiszűrjük. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 0,52 g.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ, ppm): 1,8-2,3 (4H); 2,8-3,5 (5H); 7,2 (1H); 7,7 (1H); 7,8 (1H); 8,5 (széles); 9,2 (széles).

2. példa:

2-(4-Piperidil)-benzimidazol-4-karboxamid

A címben megnevezett vegyületet az 1. példában leírtakkal azonos módon eljárva állítjuk elő.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ, ppm): 1,7 (1H); 1,9-2,2 (4H); 2,75 (1H); 3,8 (1H); 7,2 (1H); 7,6 (1H); 7,8 (1H); 9,3 (széles).

3. példa:

2-(N-Acetil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karboxamid

a) Metil-[2-(N-acetil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karboxilát]

3,3 g (19,9 mmol) metil-(2,3-diamino-benzoát)-ot feloldunk 100 ml metanolban, és szobahőmérsékleten, cseppenként hozzáadjuk 4,0 g (25,8 mmol) N-acetil-piperidin-4-karbaldehid 100 ml metanollal készített oldatát. A reakcióelegyet 10 percig szobahőmérsékleten keverjük, és ezt követően cseppenként beadagoljuk 5,2 g (25,8 mmol) réz(II)-acetát 100 ml vízzel készült oldatát. 30



percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk az elegyet, azután hagyjuk lehűlni, óvatosan 25 ml tömény sósavat adunk hozzá, és folytatjuk visszafolyató hűtő alatt a forralást. Cseppenként beadagoljuk 7,5 g (29,8 mmol) nátrium-szulfid—víz (1/9) 100 ml vízzel készített oldatát, még 10 percig forraljuk a reakcióelegyet, majd lehűtjük és vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot vízben eloszlatjuk, megsűrjük, a szűrletet vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk, majd többször egymás után etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárolgztatjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 4,5 g.

b) 2-(N-Acetil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karbohidrazid

4,3 g (14,9 mmol), a fenti a) pontban leírtak szerint előállított vegyület, 3,7 g hidrazin-hidrát és 100 ml etanol elegyét 2,5 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. Az így kapott nyersterméket közvetlenül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

c) 2-(N-Acetil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karboxamid

A fenti b) pontban leírtak szerint kapott nyersterméket feloldjuk vízben, azután szobahőmérsékleten, cseppenként 5 g Raney-nikkel, 100 ml N,N-dimetil-formamid és 50 ml víz elegyéhez adjuk, az adagolás ütemével szabályozva a gázfejlődést. A beadagolást követően a reakcióelegyet 100 °C-ra melegítjük, ezen a hőmérsékleten tartjuk 2 óra hosszáig, majd lehűtjük, megsűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. a párlási maradékot kevés metilén-dikloridban feloldjuk, és az oldatból a terméket dietil-



-éter hozzáadásával kicsapjuk. Ilyen módon 3,2 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ , ppm): 1,8-2,3 (4H); 2,8-3,5 (5H); 7,2 (1H); 7,7 (1H); 7,8 (1H); 8,5 (széles); 9,2 (széles).

4. példa:

2-(N-Propil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karboxamid

0,25 g (1 mmol), a 2. példában leírtak szerint előállított vegyületet, 59 mg (1 mmol) propionaldehidet és 125 μl (2 mmol) ecetsavat feloldunk 25 ml etanolban, az oldathoz 64 mg (1 mmol) nátrium-[ciano-trihidrido-borát]-ot adunk, azután a reakcióelegyet 16 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot metilén-diklorid és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megoszlatjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, utána szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó nyersterméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, etil-acetát és metanol 4:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 0,07 g.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ , ppm): 0,9 (3H); 1,5 (2H); 1,9 (2H); 2,3 (2H); 2,9 (2H); 3,3 (1H); 7,25 (1H); 7,6 (1H); 7,8 (1H); 9,3 (1H); 12,8 (1H).

5. példa:

2-(3-Piperidil)-benzimidazol-4-karboxamid-dihidroklorid

1,3 g (3,8 mmol), a 6. példában leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 20 ml izopropil-alkoholban, majd 50 ml izopropil-alkoholos hidrogén-klorid-oldat hozzáadása után az



elegyet 1 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük. A keletkezett csapadékot kiszűrjük, így 1,1 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ , ppm): 1,95–2,3 (3H); 2,45 (1H); 3,2 (1H); 3,5 (1H); 3,9 (1H); 7,6 (1H); 7,95 (2H).

6. példa:

2-{N-[(terc-Butoxi)-karbonil]-piperidin-3-il}-benzimidazol-4-karboxamid

a) Etil-[2-amino-3-{{N-[(terc-butoxi)-karbonil]-piperidin-3-il}-karbonil}-amino}-benzoát]

4 g (17,4 mmol) N-[(terc-butoxi)-karbonil]-piperidin-3-karbonsavat 4,8 ml (34,9 mmol) trietil-aminnal együtt feloldunk 100 ml vízmentes tetrahidrofuránban, és $-10\text{ }^\circ\text{C}$ -on, cseppenként beadagoljuk 1,7 ml (17,4 mmol) etil-(klór-formiát) 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet 1 óra hosszáig $0\text{ }^\circ\text{C}$ -on keverjük, utána ismét $-10\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtjük, és hozzáadunk 2,9 g (17,4 mmol) metil-(2,3-diamino-benzoát)-ot. Az elegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük, azután vákuumban bepároljuk, majd a párlási maradékot etil-acetát és víz között megoszlatjuk. A szerves fázist vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, szárítjuk, végül az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 5,5 g.

b) Metil-[2-{N-[(terc-butoxi)-karbonil]-piperidin-3-il}-benzimidazol-4-karboxilát]

5,4 g (14,3 mmol), a fenti a) pontban leírtak szerint elő-

állított vegyülethez 100 ml ecetsavat adunk, az elegyet 75 per-
cig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük, vákuumban
bepároljuk, és a párlási maradékot kromatográfiás eljárással
tisztítjuk, etil-acetát és heptán 1:1 arányú elegyével eluálva
az oszlopot. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület,
a tömege 2,7 g.

**c) 2-{N-[(terc-Butoxi)-karbonil]-piperidin-3-il}-
-benzimidazol-4-karbohidrazid**

2,3 g (6,4 mmol), a fenti b) pontban leírtak szerint előál-
lított vegyület, 1,6 g (32 mmol) hidrazin-hidrát és 20 ml etanol
elegyét 2,5 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk,
majd lehűtjük és vákuumban bepároljuk. A párlási maradékhoz vi-
zet adunk, azután a levált csapadékot kiszűrjük, leszívátjuk és
megszárítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyü-
let, a tömege 1,6 g.

**d) 2-{N-[(terc-Butoxi)-karbonil]-piperidin-3-il}-
-benzimidazol-4-karboxamid**

1,6 g, a fenti c) pontban leírtak szerint előállított ve-
gyületet a 3. példa c) pontja alatt megadott eljárást követve
reagáltatunk, így 1,3 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk.
¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ, ppm): 1,4 (1H); 1,5 (1H); 2,9 (1H);
3,1 (1H); 3,9 (1H); 4,2 (1H); 7,3 (1H); 7,7 (1H); 7,8 (1H); 9,1
(széles); 13 (széles).

A következő példák címében megnevezett vegyületeket az 1-6.
példákban bemutatott eljárásokat követve állítjuk elő.

7. példa:***2-(N-Benzil-piperidin-3-il)-benzimidazol-4-karboxamid***

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ, ppm): 1,6-1,8 (3H); 2,1 (2H); 2,3 (1H); 2,8 (1H); 3,1 (1H); 3,2 (1H); 3,5 (2H); 7,2-7,4 (6H); 7,6 (2H); 7,8 (2H); 9,2 (széles).

8. példa:***2-(N-Metil-piperidin-3-il)-benzimidazol-4-karboxamid-dihidroklorid***

¹H-NMR-spektrum (D₂O, δ, ppm): 2,1 (2H); 2,3 (1H); 2,5 (1H); 3,1 (3H); 3,2 (1H); 3,5 (1H); 3,7 (1H); 4,0 (2H); 7,7 (1H); 8,0 (2H).

9. példa:***2-(1-Piperazinil)-benzimidazol-4-karboxamid***

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ, ppm): 2,5 (4H); 3,3 (4H); 7,2 (1H); 7,6-7,7 (2H); 7,8 (1H); 9,3 (1H).

10. példa:***2-(N-Propil-piperidin-3-il)-benzimidazol-4-karboxamid-dihidroklorid***

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ, ppm): 0,9 (3H); 1,5 (2H); 1,9 (2H); 2,0 (4H); 2,3 (2H); 2,9 (3H); 7,2 (1H); 7,6 (2H); 7,8 (1H); 9,3 (széles).

11. példa:***2-[N-(3-Fenil-propil)-piperidin-3-il]-benzimidazol-4-karboxamid-dihidroklorid***



^1H -NMR-spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm): 2,0-2,5 (6H); 2,8 (2H); 3,1 (1H); 3,2-3,4 (3H); 3,7 (1H); 3,8-4,0 (2H); 7,3-7,5 (5H); 7,7 (1H); 8,0 (2H).

12. példa:

2-(N-Benzoil-piperidin-3-il)-benzimidazol-4-karboxamid

^1H -NMR-spektrum (CF_3COOD , δ , ppm): 1,9 (1H); 2,6 (1H); 3,8 (1H); 3,9-4,2 (4H); 4,3 (1H); 7,5-8,2 (8H).

13. példa:

2-(N-Benzil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karboxamid-dihidroklorid

^1H -NMR-spektrum (D_2O , δ , ppm): 2,3 (2H); 2,6 (2H); 3,3 (2H); 3,8 (3H); 4,5 (2H); 7,5-8,0 (8H).

14. példa:

2-[1-(1-Metil-piperidin-4-il)-piperidin-4-il]-benzimidazol-4-karboxamid-trihidroklorid

^1H -NMR-spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm): 1,4 (2H); 1,6-2,0 (6H); 2,0-2,4 (7H); 2,7-3,0 (6H); 7,2 (1H); 7,7 (2H); 7,8 (1H); 9,4 (széles).

15. példa:

2-(N-Pentil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karboxamid

^1H -NMR-spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm): 0,9 (3H); 1,2-1,5 (6H); 1,7-2,1 (6H); 2,3 (2H); 2,8-3,0 (4H); 7,3 (1H); 7,6-7,8 (3H); 9,4 (1H); 12,8 (széles).

16. példa:***2-(N-Izobutil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karboxamid***

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ, ppm): 0,9 (6H); 1,8-2,1 (10H); 2,9 (2H); 7,2 (1H); 7,6 (2H); 7,8 (1H); 9,2 (1H); 12,5 (széles).

17. példa:***2-(N-Butil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karboxamid-
-hidroklorid***

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ, ppm): 0,9 (3H); 1,3 (2H); 1,7 (2H); 2,2-2,4 (4H); 3,0-3,2 (4H); 3,4-3,6 (3H); 7,5 (1H); 7,8-8,0 (2H); 8,0 (1H); 8,7 (széles); 10,9 (széles).

18. példa:***2-(N-Izopentil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karboxamid-
-hidroklorid***

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ, ppm): 0,9 (6H); 1,7 (3H); 2,2-2,4 (4H); 3,1 (4H); 3,3 (1H); 3,7 (2H); 7,5 (1H); 7,8-8,0 (3H); 8,7 (széles); 10,5 (széles).

19. példa:***2-(1,4-Dimetil-piperazin-2-il)-benzimidazol-4-karboxamid-
-dihidroklorid***

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ, ppm): 2,5 (3H); 2,9 (3H); 3,3-3,8 (5H); 3,9 (1H); 5,0 (1H); 7,4 (1H); 7,7 (1H); 7,8 (1H); 7,9 (1H); 8,6 (széles).

20. példa:***2-(2-Piperazinil)-benzimidazol-4-karboxamid-dihidroklorid***

1,83 g (3,67 mmol), a 23. példa szerinti vegyülethez 250 ml metanolt és 1 g 10%-os, csontszenes palládiumkatalizátort adunk, majd az elegyet hozzávetőleg 165 ml hidrogéngáz felvételéig hidrogénezzük. Ezt követően a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk, a párlási maradékot feloldjuk 20 ml izopropil-alkoholban, és hozzáadunk 50 ml izopropil-alkoholos hidrogén-klorid-oldatot. A levált csapadékot szűrőre gyűjtjük és leszívjuk, így 1,1 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ , ppm): 3,2-3,7 (5H); 4,0 (1H); 5,2 (1H); 7,4 (1H); 7,8 (1H); 7,9 (1H); 10,2 (széles).

21. példa:

2-(N-Izopropil-piperidin-4-il)-benzimidazol-4-karboxamid-hidroklorid

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ , ppm): 1,25 (6H); 2,3 (4H); 3,1 (1H); 3,4-3,6 (4H); 3,7 (1H); 7,5 (1H); 7,7-8,0 (3H); 8,7 (1H); 10,7 (széles).

22. példa:

2-[4-(2-Metil-butil)-piperidin-4-il]-benzimidazol-4-karboxamid

23. példa:

2-(1,4-Dibenzil-piperazin-2-il)-benzimidazol-4-karboxamid-dihidroklorid

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ , ppm): 2,95-3,7 (7H); 3,8-4,9 (4H); 7,1-7,55 (8H); 7,65 (2H); 7,85 (2H); 7,94 (1H); 8,7 (széles); 12,2 (széles).



24. példa:

2-(N-benzil-piperidin-4-il)-1-[(1-benzil-piperidin-4-il)- -karbonil]-benzimidazol-4-karboxamid

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ, ppm): 1,7 (2H); 1,8-2,0 (6H); 2,1 (4H); 2,5-2,7 (2H); 2,8-3,0 (4H); 3,5 (4H); 7,2-7,5 (11H); 7,7 (1H); 8,6 (1H); 9,5 (1H); 12,3 (széles).

25. példa:

A poli(ADP-ribóz)-polimeráz enzimre (PARP; EC 2.4.2.30) gyakorolt gátlás meghatározása

Egy 96 kísérleti helyes mikrotitráló tálcán (Falcon) hisztonnal (II-AS típus; SIGMA H7755) bevonatot hozunk létre. A hisztonból karbonát-pufferoldattal (0,05 M NaHCO₃, pH = 9,4) 50 µg/ml koncentrációjú oldatot készítünk, majd lyukanként 100 µl hisztonoldatot mérünk be, és a tálcát éjszakán át inkubáljuk. Másnap a hisztonoldatot eltávolítjuk, 200 µl, karbonát-pufferoldattal készített, 1%-os szarvasmarha-szérumalbumin-oldatot (BSA) pipettázunk a lyukakba, és szobahőmérsékleten folytatjuk az inkubálást 2 óra hosszáig. A lyukakat ezután mosó-pufferoldattal [foszfáttal pufferolt fiziológiás nátrium-klorid-oldatban (PBS) 0,05% Tween 10] háromszor átmossuk. Az enzimreakcióhoz az 50 µl térfogatú reakcióelegyet úgy állítjuk össze, hogy bemérünk 5 µl mérő-pufferoldatot [1 M Tris-HCl (pH = 8,0), 100 mM magnézium-klorid, 10 mM ditiotreit (DTT)], 0,5 µl PARP-oldatot (0,22 µg/µl) 4 µl aktivált borjúútímusz-DNS-oldatot (SIGMA D-4522; 1 mg/ml víz) és 40,5 µl vizet, majd hozzáadunk 10 µl inhibitor-oldatot. Az elegyet 10 percre előinkubáljuk, azután 40 µl



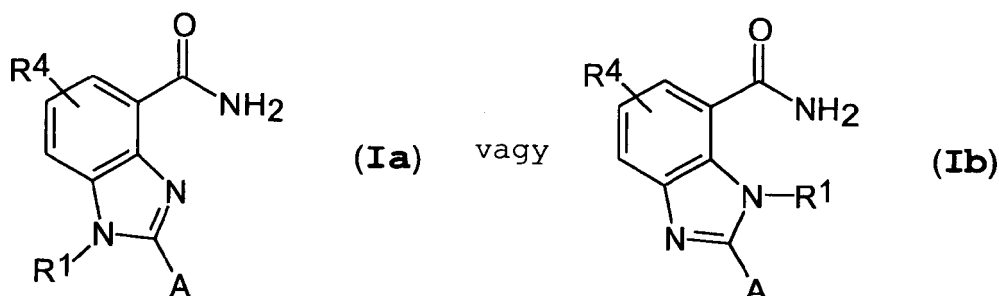
szubsztrátoldat [4 μ l mérő-pufferoldat, 8 μ l 100 μ M vizes NAD-oldat, 28 μ l víz] hozzáadásával elindítjuk az enzimreakciót, és szobahőmérsékleten 20 perc reakcióidőt hagyunk. A reakciót úgy állítjuk le, hogy a lyukakat mosó-pufferoldattal háromszor átmosuk, majd szobahőmérsékleten, specifikus anti-poli(ADP-ribóz) antitestekkel [monoklonális anti-poli(ADP-ribóz) antitest "10H" (Biomol SA-276)] folytatjuk az inkubálást 1 óra hosszáig. Az antitesteket antitest-pufferoldattal (1% BSA és PBS; 0,05% Tween 20) 1:5000 arányban hígított formában alkalmazzuk. Az inkubálási idő leteltével a lyukakat háromszor átmosuk mosó-pufferoldattal, azután szobahőmérsékleten további 1 óra hosszat a szekunder antitesttel folytatjuk az inkubálást. Itt monoklonális antitestként peroxi-dázzal kapcsolt anti-egér-IgG-t (Boehringer Mannheim), és nyúl-antitestként peroxidázzal kapcsolt anti-nyúl-IgG-t (SIGMA A-6154) használunk, mindkettőt antitest-pufferoldattal 1:10 000 arányban hígított formában. Ezt követően a lyukakat mosó-pufferoldattal ismét háromszor mossuk, és a színreakcióhoz, lyukanként 100 μ l reagens (SIGMA, TMB ready-mix, T8540) hozzáadása után, mintegy 15 percre szobahőmérsékleten tartjuk a tálcát. A reakció leállítása végett 100 μ l 2 M kénsavat pipettázunk az egyes lyukakba, és ezt követően egy ELISA "Easy Reader" EAR340AT leolvasó berendezést (SLT-Lab instruments Ausztria) használva, haladéktalanul elvégezzük a mérést. A megfelelő hullámhosszak: 450 és 620 nm. A K_i -értékeket a szokásos módon, a különböző szubsztrátkoncentrációkhoz tartozó gátlás alapján felvett görbe segítségével állapítjuk meg.

**26. példa:*****A vízoldhatóság meghatározása***

A vegyületeket, amelyek vízoldhatóságát akarjuk meghatározni, közvetlenül feloldjuk adott mennyiségű vízben, azután az oldat pH-ját nátrium-acetát-oldattal 5 és 6 közötti értékre állítjuk be, és megállapítjuk az egyes hatóanyagok így elérhető koncentrációját. Olyan esetben, amikor a vizsgálandó anyag vízoldható só formájában nem áll rendelkezésünkre, először nagyon kevés dimetil-szulfoxiddal oldatot készítünk, és ezt az oldatot vízzel annyira meghígítjuk, hogy a dimetil-szulfoxid koncentrációja legfeljebb 1% vagy az alatti értéknek megfelelő legyen. Ezt követően állítjuk be az oldat pH-ját. A találmány szerinti vegyületek közül az 1. példa címében megnevezett hatóanyag oldhatóságát így meghatározva 0,5%-ot meghaladó mértékűnek találtuk.

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek — amely képletekben

- R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, ahol az alkillánc valamely szénatomja a következő szubsztituenseket hordozhatja: -OR⁵ általános képletű csoport, amelyben R⁵ hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; oxocsoport; -NR⁸R⁹ általános képletű csoport, amelyben R⁸ és R⁹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy R⁸ és R⁹ együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 4-8 gyűrűtag atomot magában foglaló, ciklusos amint képez, és az R⁸ vagy R⁹ jelentésének megfelelő szénlánc, vagy az -NR⁸R⁹ általános képletű csoportnak megfelelő gyűrű egy -R⁶ általános képletű szubsztituenst hordozhat, ahol is az R⁶ jelentésének megfelelő csoport, függetlenül R² jelentésétől, az R² jelentéseként megadottak közül kerülhet ki;
- R⁴ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, klór-, bróm- vagy fluoratom, nitro- vagy cianocsoport vagy -NR⁸R⁹, -NH-CO-R¹⁰ vagy -OR⁸ általános képletű csoport, amelyekben R⁸ és R⁹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy



R^8 és R^9 együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 4-8 gyűrűtag atomot magában foglaló ciklusos amint képez, ahol a gyűrű adott esetben 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttal, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal, $-CO-R^{41}$ vagy $-COOR^{41}$ általános képletű csoporttal (amelyekben R^{41} jelentése R^{21} jelentésével azonos) vagy fenilcsoporttal szubsztituált, és R^{10} hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent;

A jelentése telített vagy egyszeresen telítetlen, 4-8-tagú, egy vagy két nitrogénatomot, valamint további heteroatomként egy oxigén- vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, amely oxigén- vagy kénatom az R^2 és R^3 szimbólumoknak megfelelő csoportok valamelyikével szubsztituált;

R^2 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos, adott esetben $-R^{23}$ általános képletű csoporttal és/vagy oxocsoporttal szubsztituált, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, $-CO-(NH)_{0,1}-R^{21}$ vagy $-COOR^{21}$ általános képletű csoport [amelyekben R^{21} hidrogénatomot, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent] vagy fenilcsoport, ahol ezen csoportok mindegyike még $-(CH_2)_{0-2}-R^{23}$ általános képletű csoporttal is szubsztituált lehet, és a benzolgyűrű 1, 2 vagy 3 szubsztituenst hordozhat, amelyek a következők közül kerülhetnek ki: klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy el-



ágazó láncú alkilcsoport, nitro-, trifluor-metil- vagy cianocsoport, $-(CH_2)_{0-2}-NR^{24}R^{25}$, $-NH-CO-R^{10}$, $-OR^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil- vagy fenil-szulfonil-csoport SO_2NH képletű csoport, (1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-amino- vagy (fenil-szulfonil)-amino-csoport, ahol az általános képletekben R^{24} és R^{25} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy R^{24} és R^{25} együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 4-8 gyűrűtag atomot magában foglaló ciklusos amint képez, és a gyűrű adott esetben 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttal, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal, $-CO-R^{22}$ vagy $-COOR^{22}$ általános képletű csoporttal [amelyekben R^{22} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy fenilcsoport] vagy fenilcsoporttal szubsztituált, és R^{10} hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent;

R^{23} jelentése $-NR^{26}R^{27}$ általános képletű csoport, amelyben R^{26} és R^{27} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy fenil-(0-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a benzolgyűrű 1, 2 vagy 3 szubsztituenst hordozhat, és ezek a következők közül kerülhetnek ki: klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metil- ciano-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, nitro-, amino-, (1-4 szénatomos alkil-karbonil)-amino-, benzoil-amino-, hidrox-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy fenil-(1-4 szénatomos alkoxi)-



-csoport; vagy R^{26} és R^{27} együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-8-tagú, adott esetben további heteroatomként oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó ciklusos amint képezhet, és a gyűrű adott esetben $-R^{28}$ általános képletű csoporttal [R^{28} jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport] szubsztituált; és

R^3 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, amely vagy szubsztituátlan, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált, amely ugyancsak lehet szubsztituátlan vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, és ahol valamely szénatom hidrogénatomja helyén fenilcsoport állhat, amely ugyancsak 1, 2 vagy 3 szubsztituenst hordozhat, és ezek a következők közül kerülhetnek ki: klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, nitro-, trifluor-metil- vagy cianocsoport, $-(CH_2)_{0-2}-NR^{32}R^{33}$, $-NH-CO-R^{10}$, $-OR^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil- vagy metilcsoport, SO_2NH képletű csoport, (1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-amino- és (fenil-szulfonil)-amino-csoport, ahol az általános képletekben R^{32} és R^{33} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy R^{32} és R^{33} együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 4-8 gyűrűtag atomot magában foglaló ciklusos amint képez, és a gyűrű adott esetben 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttal, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-



-csoporttal, $-\text{CO}-\text{R}^{31}$ vagy $-\text{COOR}^{31}$ általános képletű csoporttal (amelyekben R^{31} jelentése R^{21} jelentésével azonos) vagy fenilcsoporttal szubsztituált, és R^{10} hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent — és tautomereik, lehetséges enantiomereik és diasztereomereik, prodrug-származékaik és fiziológiásan elviselhető sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^1 , R^2 és R^4 jelentése hidrogénatom, A jelentése piperidil-, pirrolidinil-, piperazinil-, morfolinil- vagy homopiperazinilcsoport, és az R^3 szimbólummal jelölt szubsztituens az A jelentésének megfelelő csoport nitrogénatomjához kapcsolódik.

3. Az 1. és 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében A jelentése piperidilcsoport, amely a benzimidazolhoz 4-helyzetben kapcsolódik, és a piperidingyűrűhöz 1-helyzetben kapcsolódó R^3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, benzil- vagy fenetilcsoport.

4. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz a szokásos hordozókkal és kötőanyagokkal kombinálva.

5. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a kórosan megnövekedett PARP-aktivitással összefüggésbe hozható betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

6. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása neurodegeneratív betegségek és neuronális károsodások kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

7. A 6. igénypont szerinti alkalmazás olyan neurodegene-



ratív betegségek és neuronális károsodások kezelésére, amelyek okozója isémia, trauma vagy erős vérzés.

8. A 6. igénypont szerinti alkalmazás stroke és kraniocerebrális trauma kezelésére.

9. A 6. igénypont szerinti alkalmazás Alzheimer-kór, Parkinson-kór és Huntington-betegség kezelésére.

10. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása isémia okozta károsodások kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

11. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása az epilepszia különféle formái, különösen generalizált epilepsziás rohamok, például kisroham (petit mal), tónusos-klónusos rohamok, a temporális lebenyre kiterjedő parciális rohamok és komplex parciális rohamok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

12. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a vesék renális isémia vagy gyógyszerek okozta károsodásának kezelésére továbbá veseátültetés után vagy közben végzendő kezelésre szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

13. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a szív miokardiális isémia okozta károsodásának kezelésére, valamint beszűkült vagy elzáródott erek reperfúziója által előidézett károsodások kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

14. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása mikroinfarktusok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

15. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a kritikusan beszűkült szívkoronariás erek revaszkularizációjával kapcsolatos kezelésre szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

16. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása akut szívizominfarktus, valamint a gyógyszeres vagy mechanikus beavatkozással végzett lízis alatt vagy után bekövetkező károsodások kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

17. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása tumorok és metasztázisaik kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

18. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása szepszis és több szervet érintő működési elégtelenség kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

19. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása immunológiai rendellenességek, gyulladás és reumás betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

20. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása diabetes mellitus kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

A meghatalmazott:

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099