



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61158 (13) C2

(51) 7 C07D235/30, 401/04, 401/14, 403/04,
A61K31/4184, 31/454, 31/496МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ БЕНЗИМІДАЗОЛУ ТА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) 2001064494

(22) 23 11 1999

(24) 17 11 2003

(86) PCT/EP99/09004, 23 11 1999

(31) 198 54 933 4

(32) 27 11 1998

(33) DE

(31) 199 16 460 6

(32) 12 04 1999

(33) DE

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р

(72) Лубіш Вільфрід, DE, Кокк Міхаель, DE, Хьогер Томас, DE, Шульт Забіне, DE, Грандель Роланд, DE, Мюллер Райнхольд, DE

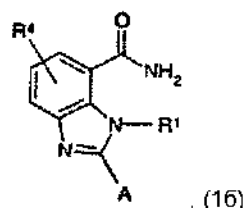
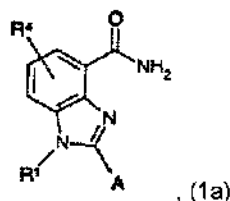
(73) БАСФ АКЦІЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(56) WO 9704771 A, 13 02 1997

WO 9833802 A, 08 08 1998

(57) 1 Похідні бензимидазолу загальної формули

(1a) чи (1б)



де

R^1 означає атом водню, розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, причому один атом вуглецю алкільного залишку може нести ще OR^5 (причому R^5 означає атом водню чи алкіл з 1-4 атомами вуглецю) чи один атом вуглецю в ланцюзі також може нести ще оксогрупу чи групу NR^8R^9 , причому R^8 і R^9 , незалежно один від одного, означають атом водню чи алкіл з 1-4 атомами вуглецю і NR^8R^9 разом може являти собою циклічний амин з 4-8 атомами в циклі, причому вуглецеві ланцюги в R^8 , відповідно, R^9 чи утворений за рахунок NR^8R^9 цикл можуть нести ще залишок

R^6 , що, незалежно від R^2 , може мати ті ж самі значення, що і R^2 , і

R^4 означає атом водню, розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, атом хлору, бром, фтор, нітрогрупу, ціаногрупу, NR^8R^9 , $NH-CO-R^{10}$, OR^8 , причому R^8 і R^9 , незалежно один від одного, означають атом водню чи алкіл з 1-4 атомами вуглецю і NR^8R^9 разом може являти собою циклічний амин з 4-8 атомами в циклі, причому цикл може нести ще один залишок (розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, циклоалкілалкіл з 3-7 атомами вуглецю в циклоалкілній частині і 1-4 атомами вуглецю в алкілній частині, $CO-R^{41}$, $COOR^{41}$ і феніл), і R^{10} може означати атом водню, алкіл з 1-4 атомами вуглецю чи феніл, а R^{41} може мати ті ж значення, що і R^{21} .

A означає насичений чи одноразово ненасичений від чотирьох- до восьмичленного гетероциклу, що містить один чи два атоми азоту, причому додатково ще може бути вбудований атом кисню чи сірки, і який заміщений замісниками R^2 і R^3 , причому R^2 може означати атом водню, розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-8 атомами вуглецю, що може бути ще заміщений за допомогою R^{23} і один атом вуглецю ланцюга якого може нести оксогрупу, циклоалкілалкіл з 3-7 атомами вуглецю в циклоалкілній частині і 1-4 атомами вуглецю в алкілній частині, $-CO-(NH)_0-R^{21}$, $COOR^{21}$ і феніл, причому R^{21} може означати атом водню, розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, циклоалкілалкіл з 3-7 атомами вуглецю в циклоалкілній частині і 1-4 атомами вуглецю в алкілній частині, фенілалкіл з 1-4 атомами вуглецю в алкілній частині, циклоалкіл з 3-7 атомами вуглецю і феніл, і кожен залишок може нести ще $(CH_2)_0-2-R^{23}$, і відповідне фенільне кільце, зі своєї сторони, може бути ще заміщено одним, двома чи трьома з наступних залишків

атом хлору, фтору, бром, йоду, розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-4 атомами вуглецю, нітрогрупа, трифторметил, ціаногрупа, $-(CH_2)_0-2-NR^{24}R^{25}$, $NH-CO-R^{10}$, OR^{10} , $COOR^{10}$, алкілсульфоніл з 1-4 атомами вуглецю, фенілсульфоніл, аміноссульфоніл, алкіламіноссульфоніл з 1-4 атомами вуглецю, феніламіноссульфоніл і трифторметил, причому R^{24} і R^{25} , незалежно один від одного, означають атом водню чи алкіл з 1-4 атомами вуглецю і $NR^{24}R^{25}$ разом може являти собою цикліч-

(13) C2

(11) 61158

(19) UA

ний амін з 4-6 атомами в циклі, причому цикл може нести ще один залишок, такий як розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, циклоалкілалкіл з 3-7 атомами вуглецю в циклоалкілальній частині і 1-4 атомами вуглецю в алкілальній частині, CO-R^{22} , COOR^{22} (де R^{22} означає атом водню, розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, циклоалкілалкіл з 3-7 атомами вуглецю в циклоалкілальній частині і 1-4 атомами вуглецю в алкілальній частині, фенілалкіл з 1-4 атомами вуглецю в алкілальній частині, циклоалкіл з 3-7 атомами вуглецю і феніл) і феніл, і R^{10} означає атом водню, алкіл з 1-4 атомами вуглецю чи феніл, і

R^{23} означає $\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, причому R^{26} і R^{27} означають атом водню, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, алкілфеніл з 0-4 атомами вуглецю в алкілальній частині, причому фенільне кільце може бути ще заміщено кількістю залишків аж до трьох, як атом хлору, фтору, бром, йоду, алкіл з 1-4 атомами вуглецю, трифторметил, ціаногрупа, алкілсульфоніл з 1-4 атомами вуглецю, фенілсульфоніл, нітрогрупа, аміногрупа, алкіламінокарбоніл з 1-4 атомами вуглецю, феніламінокарбоніл, гідроксил, алкілоксигрупа з 1-4 атомами вуглецю, фенілалілоксигрупа з 1-4 атомами вуглецю в алкілальній частині, і $\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ також може являти собою від трьох до восьмичленного циклічний амін, причому додатково він може містити ще інший гетероатом, такий як атом кисню, азоту і сірки, і цикл може бути ще заміщений залишком R^{28} , причому R^{28} може означати алкіл з 1-4 атомами вуглецю і алкілфеніл з 1-4 атомами вуглецю в алкілальній частині, R^3 означає атом водню, розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-8 атомами вуглецю, можливо заміщений алкілом з 1-6 атомами вуглецю, циклоалкілалкіл з 3-7 атомами вуглецю в циклоалкілальній частині і 1-4 атомами вуглецю в алкілальній частині, можливо заміщений алкілом з 1-6 атомами вугле-

цю, циклоалкіл з 3-7 атомами вуглецю, причому один атом вуглецю залишку може нести ще фенільне кільце, що, зі своєї сторони, може бути ще заміщено одним, двома чи трьома з наступних залишків

атом хлору, фтору, бром, йоду, розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-4 атомами вуглецю, нітрогрупа, трифторметил, ціаногрупа, $-(\text{CH}_2)_0-2-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, NH-CO-R^{10} , OR^{10} , COOR^{10} , алкілсульфоніл з 1-4 атомами вуглецю, фенілсульфоніл, метил, аміносульфоніл, алкіламіносульфоніл з 1-4 атомами вуглецю, феніламіносульфоніл і трифторметил, причому R^{31} і R^{33} , незалежно один від одного, означають атом водню чи алкіл з 1-4 атомами вуглецю і $\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ разом може являти собою циклічний амін з 4-8 атомами в циклі, причому цикл може нести ще один залишок, такий як розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, циклоалкілалкіл з 3-7 атомами вуглецю в циклоалкілальній частині і 1-4 атомами вуглецю в алкілальній частині, CO-R^{31} , COOR^{31} і феніл, і R^{10} означає атом водню, алкіл з 1-4 атомами вуглецю чи феніл, і R^{31} може мати таке ж значення, що і R^{21} ,

а також їх таутомерні форми, можливі енантіомерні і діастереомерні форми, їх проліки, а також можливі фізіологічно прийнятні солі

2 Сполуки за п 1, в яких R^1 R^2 і R^4 означають атом водню, А означає піперидин, піролідін, піперазин, морфолін чи гомопіперазин і R^3 зв'язаний з атомом азоту гетероциклу А

3 Сполуки за будь-яким з пп 1 або 2, в яких А означає піперидин, зв'язаний з положенням 4 бензімідазолу, і R^3 може означати атом водню, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, бензил і фенілетил і знаходиться в положенні 1 піперидинового циклу

4 Лікарський засіб, що містить, поряд зі звичайними носіями і допоміжними речовинами, сполуку за будь-яким з пп 1-3

Даний винахід відноситься до нових бензімідазопів, їх одержанню і застосуванню як інгібіторів ферменту полі(аденозиндифосфатрибоза)-полімерази чи ПАРП (відповідно до класифікації ферментів (КФ) 2.4.2.30) для одержання лікарських засобів

Полі(аденозиндифосфатрибоза)полімераза (ПАРП), відповідно названа також полі(аденозиндифосфатрибоза)синтазою (ПАРС), являє собою фермент із регуляторними функціями, що знаходиться в клітинних ядрах (K. Iwai і ін., J. Histochem. Cytochem., 31, 1261-1264 (1983)). Припускають, що ПАРП відіграє роль при репарації розривів ДНК (M. S. Saton і ін., Nature, 356-358 (1992)). Ушкодження чи розриви ниток ДНК активують фермент ПАРП, котрий, коли він активований, каталізує перенос аденозиндифосфатрибози з нікотинамідаденін-динуклеотида (S. Shaw, Adv. Radiat. Bio., 11, 1-89 (1984)). При цьому з нікотинамідаденін-динуклеотида вивільняється нікотинамід. При споживанні енергоносія аденозинтрифосфата (АТФ) іншими ферментами нікоти-

намід знову перетворюється в нікотинамідаденін-динуклеотид. Наслідком переактивування ПАРП, відповідно до цього, є нефізіологічно високе споживання АТФ і це, у крайньому випадку, веде до ушкоджень і загибелі клітин

Відомо, що радикали, такі як супероксид-аніон, монооксид азоту і пероксид водню в клітках можуть приводити до ушкоджень ДНК і цим активувати ПАРП. Утворення великих кількостей радикалів спостерігають у випадку ряду патофізіологічних станів і виходять з того, що ця акумуляція радикалів веде до, чи сприяє ушкодженням клітин і, відповідно, органів. До них відносять, наприклад, ішемічні стани органів, як інсульт, інфаркт міокарду (C. Thiemeermann і ін., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 679-683 (1997)) або ішемія нирок, однак також реперфузійні ушкодження, що з'являються, наприклад, після лізису інфаркту міокарду (C. Thiemeermann і ін., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 679-683 (1997)). Внаслідок цього, інгібування ферменту ПАРП може бути засобом щонайменше часткового запобігання чи зменшення цих ушкоджень. Інгібі-

тори ПАРП, таким чином, можуть являти собою новий принцип терапії для лікування ряду захворювань

Фермент ПАРП впливає на репарацію ушкоджень ДНК і, таким чином, може також відігравати роль при лікуванні ракових захворювань, тому що в сполученні з цитостатично ефективними речовинами спостерігають більш високий потенціал дії стосовно пухлинної тканини (G. Chen і ін. *Cancer Chemo Pharmacol*, 22,303(1988))

Не вичерпними прикладами пухлин є лейкоз, гліобластома, лімфома, меланома, рак молочної залози і цервікальна карцинома

Крім того, знайдено, що інгібітори ПАРП можуть виявляти імуносупресивну дію (D. Weltin і ін. *Int J Immunopharmacol*, 17,265-271 (1995))

Також виявлено, що у випадку імунологічних захворювань, відповідно, захворювань, при яких імунна система відіграє важливу роль, як, наприклад, ревматоїдний артрит і септичний шок, бере участь ПАРП і, інгібітори ПАРП можуть впливати на перебіг хвороби (H. Kroger і ін., *Inflammation*, 20, 203-215 (1996), W. Ehrlich і ін., *Rheumatol Int*, 15,171-172 (1995), C. Szabo і ін., *Proc Natl Acad Sci USA*, 95, 3867-3872 (1998), S. Cuzzocrea і ін., *Eur J Pharmacol*, 342, 67-76 (1998))

У змісті даного винаходу під ПАРП розуміють також ізоферменти вищевказаного ферменту ПАРП

Далі, 3-амінобензамід, що є інгібітором ПАРП, показав захисні ефекти на моделі кровообігу шоку (S. Cuzzocrea і ін., *Br J Pharmacol*, 121 1065-1074 (1997))

Крім того, ПАРП бере участь у випадку цукрового діабету (V. Burkhardt і ін., *Nature Medicine*, 5314-5319 (1999))

Бензімідазоли багаторазово описані

Синтез 2-фенілбензімідазил-4-амідів, що в амідному залишку містять ще заміщений алкільний ланцюг, і цитотоксична дія, що їм властива, вказана в *J Med Chem*, 33, 814-819 (1990). У Міжнародній заявці 97/04771 вказані бензімідазол-4-аміди, що інгібують ПАРП. Там особливо описані в якості ефективних похідні, що у положенні 2 містять фенільне кільце, причому фенільне кільце може бути ще заміщено одинарними замісниками, як нітрогрупа, метоксигрупа і трифторметил. Хоча ці речовини виявляють частково гарну інгібуючу дію у відношенні ферменту ПАРП, описані там похідні мають той недолік, що вони мають тільки незначну розчинність чи взагалі нерозчинні у водних розчинах і, таким чином, їх не можна застосовувати у вигляді водного розчину

Бензімідазоли, що у положенні 2 містять піперидинове кільце, також вже описані. Так, у *J Het Chem*, 24, 31 (1987) описане одержання похідних, використовуваних у якості антигістамінних засобів. У *J Het Chem*, 32, 707 (1995) і *J Het Chem*, 26 541 (1989) описані аналогічні сполуки для аналогічного застосування. У Європейському патенті 818454 зазначені 2-піперидинілбензімідазоли в якості антигістамінних засобів, а в Міжнародній заявці 97/36554 - як засоби проти гепатиту. Похідні зазначені також у СА 146143, патенті Франції 2103639 і журналі "Хімія гетероциклічних сполук", 1,104(1974)

Однак, значення замісників у фенілароматичній сполуці в бензімідазольному фрагменті не досліджено. Далі, такі бензімідазоли, що в положенні 2 містять від чотирьох- до восьмичленного гетероциклу, особливо піперидинове кільце, дотепер не описані як інгібітори ПАРП

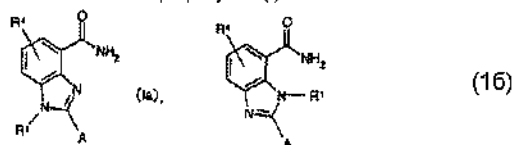
Відповідно до даної заявки, у даний час несподівано знайдено, що, якщо в ароматичну бензімідазольну сполуку вводять залишок аміду карбонової кислоти, то одержують бензімідазоли, що являють собою нові інгібітори, що володіють гарною ефективністю ПАРП, оскільки в положенні 2 вони заміщені насиченим гетероциклом

У ряді терапій, як лікування інсульту, біологічно активні речовини вводять внутрішньовенно у вигляді розчину для внутрішньовенної інфузії. Для цього необхідно мати речовини, у даному випадку інгібітори ПАРП, що мають достатню розчинність у воді при фізіологічних значеннях рН чи приблизних до них значеннях рН (наприклад, значення рН складає 5-8), щоб можна було готувати розчин для внутрішньовенної інфузії. Багато з описаних інгібіторів ПАРП, особливо більш ефективних інгібіторів ПАРП, однак, володіють тим недоліком, що вони мають незначну розчинність чи взагалі нерозчинні у воді при цих значеннях рН і, таким чином, непридатні для внутрішньовенного введення. Такого роду біологічно активні речовини можна вводити тільки разом з допоміжними речовинами, що повинні сприяти їх розчиненню у воді (див. Міжнародну заявку 97/04771). Ці допоміжні речовини, як, наприклад, поліетиленгліколь і диметилсульфоксид, часто викликають побічні ефекти чи навіть неприємні. Інгібітори, що володіють гарною ефективністю ПАРП із достатньою водорозчинністю дотепер не описані

Несподівано знайдено, що бензімідазоли, що містять піперидинове кільце в імідазольному циклі, являють собою інгібітори, що володіють гарною ефективністю, і які завдяки вбудовуванню залишку аліфатичного аміну здатні до солеутворення з кислотами, що, завдяки цьому, виявляється в чітко поліпшеній розчинності у воді і, таким чином, дозволяє одержувати розчин для внутрішньовенної інфузії

В даному винаході описуються нові похідні бензімідазолу загальної формули (I), що мають переваги в порівнянні з вже описаними сполуками і являють собою ефективні інгібітори ПАРП, що одночасно володіють також достатньою водорозчинністю. Під сполуками формули (I) розуміють сполуки формули (1a) і формули (1b)

Об'єктом даного винаходу є заміщені бензімідазоли загальної формули (I)



де R^1 означає атом водню, розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, причому один атом вуглецю алкільного залишку може нести ще OR^5 (причому R^5 означає атом водню чи алкіл з 1-4 атомами вуглецю) чи один атом вугле-

цю в ланцюзі також може нести ще оксогрупу чи фуфу NR^8R^9 ,

причому R^8 і R^9 , незалежно один від одного, означають атом водню чи алкіл з 1-4 атомами вуглецю і NR^8R^9 спільно може являти собою циклічний амин з 4-8 атомами в циклі, причому вуглецеві ланцюги в R^8 , відповідно, R^9 чи

утворений за рахунок NR^8R^9 цикл можуть нести ще залишок R^6 , що незалежно від R^2 , може мати ті ж самі значення, що і R^2 , і

R^4 означає атом водню, розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, атом хлору, бром, фтор, нітрогрупу, ціаногрупу, NR^8R^9 , NH-CO-R^{10} , OR^8 , причому R^8 і R^9 , незалежно один від одного, означають атом чи водню алкіл з 1-4 атомами вуглецю і NR^8R^9 спільно може являти собою циклічний амин з 4-8 атомами в циклі, причому цикл може нести ще один залишок (розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, циклоалкілалкіл з 3-7 атомами вуглецю в циклоалкілній частині і 1-4 атомами вуглецю в алкілній частині, CO-R^{41} , COOR^{41} і феніл), і R^{10} може означати атом водню, алкіл з 1-4 атомами вуглецю чи феніл, а R^{41} може мати ті ж значення, що і R^{21} ,

A означає насичений чи однократно ненасичений від чотирьох до восьмих гетероцикл, що містить один чи два атоми азоту, причому додатково ще може бути вбудований атом кисню чи сірки, і який заміщений замісниками R^2 і R^3 , причому

R^2 може означати атом водню, розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-8 атомами вуглецю, що може бути ще заміщений за допомогою R^{23} і один атом вуглецю ланцюга якого може нести оксогрупу, циклоалкілалкіл з 3-7 атомами вуглецю в циклоалкілній частині і 1-4 атомами вуглецю в алкілній частині, $-\text{CO}-(\text{NH})_0\text{-R}^{21}$, COOR^{21} і феніл, причому R^{21} може означати атом водню, розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, циклоалкілалкіл з 3-7 атомами вуглецю в циклоалкілній частині і 1-4 атомами вуглецю в алкілній частині, фенілалкіл з 1-4 атомами вуглецю в алкілній частині, циклоалкіл з 3-7 атомами вуглецю і феніл і кожен залишок може нести ще $(\text{CH}_2)\text{-R}^{23}$, і відповідне фенільне кільце зі своєї сторони може бути ще заміщено одним, двома чи трьома з наступних залишків

атом хлору, фтору, бром, йод, розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-4 атомами вуглецю, нітрогрупа, трифторметил, ціаногрупа, $-(\text{CH}_2)_0\text{-NR}^{24}\text{R}^{25}$, NH-CO-R^{10} , OR^{10} , COOR^{10} , алкілсульфоніл з 1-4 атомами вуглецю, фенілсульфоніл, аміноссульфоніл, алкіламіноссульфоніл з 1-4 атомами вуглецю, феніламіноссульфоніл і трифторметил, причому R^{24} і R^{25} , незалежно один від одного, означають атом водню чи алкіл з 1-4 атомами вуглецю і $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ спільно може являти собою циклічний амин з 4-8 атомами в циклі, причому цикл може нести ще один залишок, як розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, циклоалкілалкіл з 3-7 атомами вуглецю в циклоалкілній частині і 1-4 атомами вуглецю в алкілній частині, CO-R^{22} , COOR^{22} (де R^{22} означає атом водню, розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, циклоалкілалкіл з 3-7 атомами

вуглецю в циклоалкілній частині і 1-4 атомами вуглецю в алкілній частині, фенілалкіл з 1-4 атомами вуглецю в алкілній частині, циклоалкіл з 3-7 атомами вуглецю і феніл) і феніл, і R^{10} означає атом водню, алкіл з 1-4 атомами вуглецю чи феніл, і

R^{23} означає $\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, причому R^{26} і R^{27} означають атом водню, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, алкілфеніл з 1-4 атомами вуглецю в алкілній частині, причому фенільне кільце може бути ще заміщено кількістю залишків аж до трьох, як атом хлору, фтору, бром, йод, алкіл з 1-4 атомами вуглецю, трифторметил, ціаногрупа, алкілсульфоніл з 1-4 атомами вуглецю, фенілсульфоніл, нітрогрупа, аміногрупа, алкіламінокарбоніл з 1-4 атомами вуглецю, феніламінокарбоніл, гідроксил, алкілоксигрупа з 1-4 атомами вуглецю, фенілалкілоксигрупа з 1-4 атомами вуглецю в алкілній частині, і $\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ також може являти собою від трьох до восьмих циклічний амин, причому додатково він може містити ще один інший гетероатом, як атом кисню, азоту і сірки, і цикл може бути ще заміщений залишком R , причому R може означати алкіл з 1-4 атомами вуглецю й алкілфеніл з 1-4 атомами вуглецю в алкілній частині,

R^3 означає атом водню, розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-8 атомами вуглецю, можливо заміщений алкілом з 1-6 атомами вуглецю циклоалкілалкіл з 3-7 атомами вуглецю в циклоалкілній частині і 1-4 атомами вуглецю в алкілній частині, можливо заміщений алкілом з 1-6 атомами вуглецю циклоалкіл з 3-7 атомами вуглецю, причому один атом вуглецю залишку може нести ще фенільне кільце, що, зі своєї сторони, може бути ще заміщено одним, двома чи трьома з наступних залишків

атом хлору, фтору, бром, йод, розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-4 атомами вуглецю, нітрогрупа, трифторметил, ціаногрупа, $-(\text{CH}_2)_0\text{-NR}^{32}\text{R}^{33}$, NH-CO-R^{10} , OR^{10} , COOR^{10} , алкілсульфоніл з 1-4 атомами вуглецю, фенілсульфоніл, метил, аміноссульфоніл, алкіламіноссульфоніл з 1-4 атомами вуглецю, феніламіноссульфоніл і трифторметил, причому R^{31} і R^{33} , незалежно один від одного, означають атом водню чи алкіл з 1-4 атомами вуглецю і $\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ спільно може являти собою циклічний амин з 4-8 атомами в циклі, причому цикл може нести ще один залишок, як розгалужений чи нерозгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, циклоалкілалкіл з 3-7 атомами вуглецю в циклоалкілній частині і 1-4 атомами вуглецю в алкілній частині, CO-R^{31} , COOR^{31} і феніл, і R^{10} означає атом водню, алкіл з 1-4 атомами вуглецю чи феніл, і R^{31} може мати таке ж значення, що і R^{21} ,

а також їх таутомерні форми, можливі енантіомерні і діастереомерні форми, їх проліки, а також можливі фізіологічно прийнятні солі

Переважає сполуки загальної формули (I), де R^1 означає атом водню Переважає сполуки загальної формули (I), де R^2 означає атом водню Переважає сполуки загальної формули (I), де R^4 означає атом водню

Переважає сполуки загальної формули (I), де R^3 зв'язаний з атомом азоту гетероциклу A

Переважає сполуки загальної формули (I), де

R^3 означає атом водню, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, бензил і фенетил

Особливо переважні сполуки загальної формули (I), де R^1 , R^2 і R^4 означають атом водню та А означає піперидин, зв'язаний з положенням 4 бензімідазолу, і R^3 означає атом водню, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, бензил і фенетил і зв'язаний з піперидиновим кільцем у положенні 1

У залишках R^1 - R^4 , незалежно один від одного, R^5 і R^{10} мають відповідні значення

NR^9R^9 , $NR^{24}R^{25}$ і $NR^{32}R^{33}$ як циклічний амін переважно означають піперидин, піролідин, піперазин і гомопіперазин. У випадку піперазину і гомопіперазину більш переважно цикл може нести ще один залишок, як розгалужений або нерозгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, циклоалкіл алкіл з 3-7 атомами вуглецю в циклоалкілній частині і 1-4 атомами вуглецю в алкілній частині, $CO-R^7$ і феніл

А переважно означає піперидин, піролідин, піперазин, морфолін чи гомопіперазин

Особливо переважні сполуки загальної формули (I), де А означає піперазин чи піперидин

Сполуки формули (I) можна використовувати у вигляді рацематів, у вигляді індивідуальних енантіомерів чи сполук у вигляді діастереомерів. Якщо бажані сполуки у вигляді індивідуальних енантіомерів, то їх можна одержувати, наприклад, тим, що за допомогою придатного оптично активної основи чи кислоти здійснюють звичайне розщеплення рацематів сполук формули (I) чи їхніх проміжних продуктів

Насичені чи однократно ненасичені цикли А знаходяться у вигляді цис-ізомерів, чи їх суміші

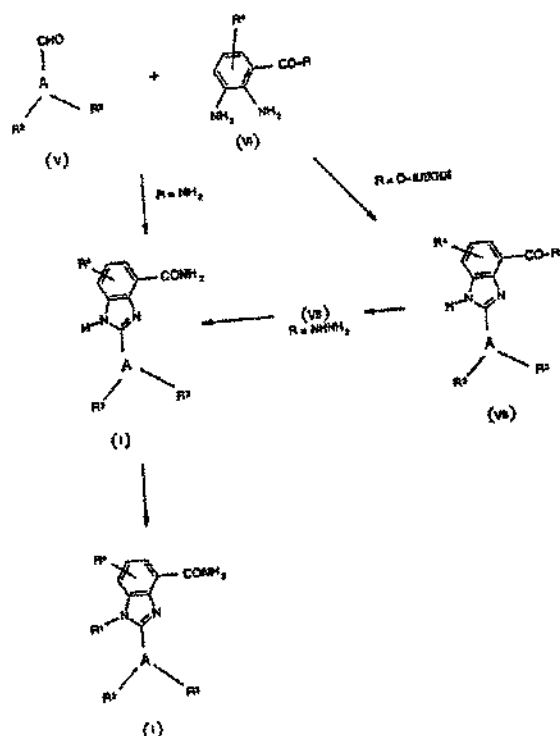
Об'єктом винаходу є також сполуки, мезомерні чи таутомерні сполук формули (I)

Наступним об'єктом винаходу є фізіологічне прийнятні солі сполук формули (I), які можна одержувати шляхом взаємодії сполук формули (I) із придатною кислотою чи основою. Придатні кислоти і основи перераховані, наприклад, у книзі "Успіхи в області досліджень лікарських засобів", 1966р, изд. Birkhauser, тім 10 с 224-285. До них відносяться, наприклад, соляна кислота, лимонна кислота, винна кислота, молочна кислота, фосфорна кислота, метансульфокислота, оцтова кислота, мурашина кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота і т.д., відповідно, гідроксид натрію, гідроксид літію, гідроксид калію і трис(гідроксиметил)амінометан(трис)

Під проліками розуміють такі сполуки, що in vivo метаболізуються в сполуки загальної формули (I). Типовими проліками є фосфати, карбамати, амінокислоти, складні ефіри й інші

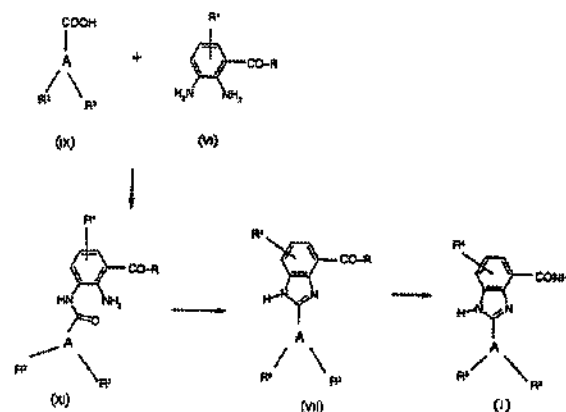
Пропоновані відповідно до винаходу бензімідазоли формули (I) можна одержувати різними шляхами, що представлені в схемі синтезу 1

Схема синтезу 1



Шляхом конденсації альдегиду формули (V) з бензімідазінами формули (VI) одержують бензімідазол формули (I), відповідно, (VII), причому працюють переважно в полярних розчинниках, як етанол чи диметилформамід, і при добавці кислот, як оцтова кислота, при підвищеній температурі, як правило, при 80-120°C. На реакцію сприятливий вплив робить добавка слабого окислювача, як солі двовалентної міді, що додають у вигляді водного розчину

Схема синтезу 2

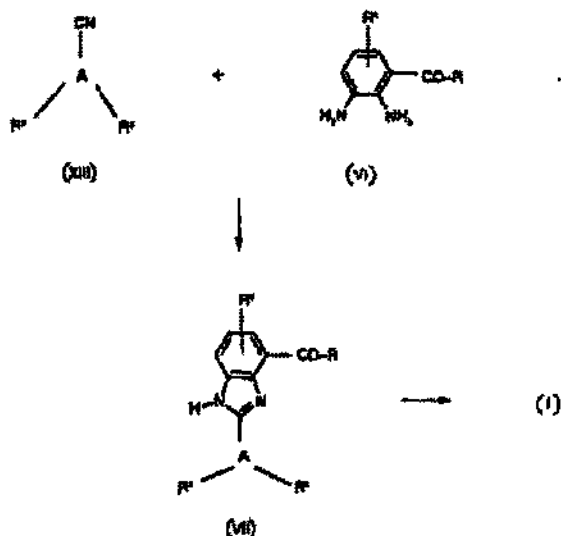


Якщо в бензімідазолі формули (VII) R означає аміногрупу, то при конденсації прямо утворюються пропоновані відповідно до винаходу сполуки формули (I). В протилежному випадку, якщо R означає алкілоксигрупу, ці складні ефіри можна перетворювати в амід формули (I) шляхом введення у взаємодію з аміаком, у разі потреби, при підвищеній температурі і підвищеному тиску. Альтернативно, складний ефір формули (VII) можна вводити у

взаємодію з пдразином у полярних розчинниках, як спирти, наприклад, бутанол і етанол чи, також, диметилформамід, при підвищених температурах, переважно при 80-130°C, причому утвориться пдразид формули (VII) (R означає пдразиногрупу), що потім ще у відновних умовах, як за допомогою нікелю Ренея в спиртах при кип'ятінні зі зворотним холодильником, можна відновлювати до амиду формули (I)

Введення залишку R^1 у бензімідазольний залишок сполуки формули (I) (R^1 означає атом водню) вдається здійснювати в звичайних умовах алкілювання. При цьому бензімідазоли формули (I) алкілюють за допомогою R^1-L , причому L означає групу, що видаляється, при використанні основи при температурі 25-150°C, особливо, однак, при підвищеній температурі, як 60-130°C, причому утвориться новий продукт формули (I), де R^1 не означає атом водню. При цьому працюють у розчинниках, як, наприклад, диметилформамід, диметилсульфоксид, спирти, наприклад, етанол, кетони, наприклад, метилетилкетон, ацетон, прості аліфатичні ефіри, наприклад, тетрагідрофуран, і вуглеводні, наприклад, толуол, причому можна використовувати також суміші. Як основу можна використовувати, наприклад, алкоголяти, як, наприклад, метилат натрію і трет-бутилат калію, карбонати, наприклад, карбонат калію, гідриди, наприклад, гідрид натрію, і гідроксиди, наприклад, гідроксид натрію і гідроксид калію. Крім того, можна також додавати різні краун-ефіри, як 18-краун-6, у каталітичних кількостях. Далі, можна працювати в умовах на межі розподілу фаз (способи див. R. C. Larock, "Повний огляд органічних перетворень", 1989р., с. 445 і наступні). У якості захисної групи L можна використовувати галогеніди, наприклад, бром, хлор і йод, чи також, наприклад, тозилати чи мезилати.

Схема синтезу 3



Альтернативно зазначеним у схемі 1 альдегидам формули (V), можна також використовувати бензойні кислоти, як сполуки формули (IX) (див. схему 2), чи бензонтрили, як сполуки формули (XII) (див. схему 3), замість бензальдегіду. Ці по-

хідні одержують аналогічно одержанню заміщених бензальдегідів формули (V). Виходячи зі сполуки формули (IX) проводять конденсацію в двох стадіях для одержання сполуки формули (VII). Спочатку бензойну кислоту формули (XI) за допомогою аніліну формули (VI) за принципом пептидного зв'язування перетворюють в амід формули (XII). При цьому працюють у звичайних умовах, що зазначені, наприклад, у Губен-Вейл "Методи органічної хімії", четверте видання, Е5, глава V, відповідно, C. R., Larock "Повний огляд органічних перетворень", вид VCH, 1989р., с. 972 і наступні. Циклізацію до утворення бензімідазолу здійснюють потім при підвищеній температурі, наприклад, при 60-180°C, при використанні розчинника, як диметилформамід, чи без розчинника, при додавці кислот, як оцтова кислота або прямо в самій оцтовій кислоті.

Реакцію фенілєндіаміну формули (VI) з бензонтрипом формули (XII) проводять також у звичайних умовах. При цьому можна працювати в розчинниках, як диметилформамід, при додавці кислот при підвищеній температурі, як 60-200°C. Зрозуміло, можна використовувати також звичайні способи одержання амідинів з бензонтрилів, що описані в J. Amer. Chem. Soc., 427 (1957), і J. Org. Chem., 1017 (1987).

Заміщені бензімідазоли формули (I) згідно із винаходом являють собою інгібітори ферменту полі(аденозиндифосфатрибоза)полімерази або ПАРП (КФ 2.4.2.30).

Інгібуючу дію заміщених бензімідазолів формули (I) визначали за допомогою уже відомого в літературі ензимотеста, причому як масштаб дії визначали значення константи інгібуювання K_i . У такий спосіб визначали інгібуючу дію бензімідазолів формули (I) у відношенні ферменту полі(аденозиндифосфатрибоза)полімерази чи ПАРП (КФ 2.4.2.30).

Заміщені бензімідазоли загальної формули (I) являють собою інгібітори полі(аденозиндифосфатрибоза)полімерази (ПАРП), відповідно, також названого полі(аденозиндифосфатрибоза)синтазою (ПАРС), і, таким чином, можуть використовуватись для лікування і профілактики захворювань, зв'язаних з підвищеною активністю цих ферментів.

Сполуки формули (I) можна використовувати для одержання лікарських засобів з метою лікування ушкоджень після ішемії і для профілактики у випадку очікуваних ішемій різних органів.

Дані бензімідазоли загальної формули (I), відповідно до цього, можуть бути корисними для лікування і профілактики нейродегенеративних захворювань, що з'являються після ішемії, травми (черепно-мозкова травма), масивних крововиливів, субарахноїдальних крововиливів і "удару", і таких нейродегенеративних захворювань, як деменція після багаторазових інфарктів, хвороба Альцгеймера, хвороба Гентингтона, і епілепсії, особливо генералізовані епілептичні напади, як, наприклад, мала епілепсія і тоніко-клонічні напади, і частково епілептичні напади, як, наприклад, психомоторна епілепсія, і комплексно-часткових нападів, і, далі, для лікування і профілактики ушкоджень міокарду після кардіальних ішемій і

ушкоджень нирок після ниркових ішемій, як, наприклад, гостра ниркова недостатність, безпосереднє порушення функції нирок, ушкоджень, що виникають внаслідок медикаментозної терапії, як, наприклад, під час циклоспоринової терапії, чи ушкоджень, що з'являються під час чи після трансплантації нирок. Далі, сполуки загальної формули (I) можуть служити для лікування гострого інфаркту міокарду й ушкоджень, що виникають під час чи після його медикаментозного лізису (наприклад, за допомогою тканинного активатора плазміногену, ретеплази, стрептокінази чи механічно за допомогою лазера чи роталятора), і мікроінфарктів, як, наприклад, під час чи після заміни клапанів серця, резекції аневризм і трансплантації серця. Дані бензімідазоли формули (I) також можуть служити для лікування ревааскуляризації критично звужених коронарних артерій, наприклад, у випадку трансдермальної коронарної внутрішньопросвітної ангіопластики чи накладень байпасу, і критично звужених периферичних артерій, наприклад, артерій нижніх кінцівок. Крім того, бензімідазоли формули (I) можуть бути корисні також при хіміотерапії пухлин і їх метастазуванні і служити для лікування запалень і ревматичних захворювань, як, наприклад, ревматичний артрит. Крім того, сполуки формули (I) можуть служити для лікування цукрового діабету чи для лікування сепсису і порушення функцій багатьох органів, як, наприклад, під час септичного шоку і "респіраторного дистресс-синдрому у дорослих" (шокова легень).

Пропоновані відповідно до винаходу готові лікарські форми поряд зі звичайними, допоміжними для одержання лікарських засобів речовинами містять терапевтично ефективну кількість сполук формули (I).

Для локального зовнішнього застосування, наприклад, у порошках, чи мазях спреях, біологічно активні речовини можуть знаходитися в звичайних концентраціях. Як правило, біологічно активні речовини містяться в кількості 0,001-1мас %, переважно 0,001-0,1мас %.

При внутрішньому застосуванні препарати вводять у разових дозах. У разовій дозі на кг маси тіла вводять 0,1-100 мг біологічно активної речовини. Готову лікарську форму можна вводити щодня у вигляді однієї чи декількох разових доз у залежності від виду і тяжкості захворювань.

Відповідно до бажаного виду застосування, пропоновані відповідно до винаходу готові лікарські форми поряд з біологічно активною речовиною містять звичайні носії і розріджувачі. Для локального зовнішнього застосування можна використовувати фармацевтичні допоміжні речовини, як етанол, ізопропанол, етоксикована касторова олія, етоксикована підрована касторова олія, поліакрилова кислота, поліетиленгліколь, поліетиленглікольстеарат, етоксиковані жирні спирти, парафінова олія, вазелін і ланолін. Для внутрішнього застосування придатні, наприклад, молочний цукор, пропіленгліколь, етанол, крохмаль, тальк і полівінілпіролідон.

Далі, вони можуть містити антиоксиданти, як токоферол і бутилований гідроксианізол, а також бутилований гідрокситолуол, що поліпшують смак

добавки, стабілізатори, емульгатори й антиадгезиви.

Речовини, що містяться в готовій лікарській формі, поряд з біологічно активною речовиною а також використовувати для одержання фармацевтичних композицій речовини є токсикологічно безпечними і сумісні з відповідною біологічно активною речовиною. Готові лікарські форми одержують звичайним образом, наприклад, шляхом змішання біологічно активної речовини з іншими звичайними носіями і розріджувачами.

Готові лікарські форми можна вводити різними способами, наприклад, перорально, парентерально, внутрішньовенне шляхом інфузії, підшкірно, інтраперитонеально і локально. Так, можливі такі готові лікарські форми, як таблетки, емульсії, розчини для внутрішньовенної інфузії та ін'єкції, паста, мазі, гелі, креми, лосьйони, порошки і спреї.

Крім зазначених у прикладах речовин, особливо переважні наступні сполуки і їх можна синтезувати відповідно до зазначених методик одержання.

1 амід 2-(N-(О-трет-бутилоксикарбоніл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

2 амід 2-(N-метилпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

3 амід 2-(N-ізопропілпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

4 амід 2-(N-циклогексилпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

5 амід 2-(N-(транс-4-пропілциклогекс-1-іл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

6 амід 2-(N-бензилпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

7 амід 2-(N-(2-(феніл)ет-1-іл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

8 амід 2-(N-(2-(4-фторфеніл)ет-1-іл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

9 амід 2-(N-(2-(4-хлорфеніл)ет-1-іл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

10 амід 2-(N-(2-(4-бромфеніл)ет-1-іл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

11 амід 2-(N-(2-(4-йодфеніл)ет-1-іл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

12 амід 2-(N-(2-(4-нітрофеніл)ет-1-іл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

13 амід 2-(N-(2-(4-ціанфеніл)ет-1-іл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

14 амід 2-(N-(2-(4-(трифторметил)феніл)ет-1-іл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

15 амід 2-(N-(2-(4-метилфеніл)ет-1-іл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

16 амід 2-(N-(2-(4-гідроксифеніл)ет-1-іл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

17 амід 2-(N-(2-(4-метоксифеніл)ет-1-іл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

18 амід 2-(N-(2-(4-(N',N'-

70 амід 2-(N-(2-(4-метоксифеніл)ет-1-іл)піперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кисло-

[illegible]

кислоти,
207 амід 1-(2-(піперидин-1-іл)ет-1-іл)-2-(N-пропілпіперидин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової
кислоти,
208 амід 2-(N-пропілпіперидин-3-іл)-1-(2-
(піролідин-1-іл)ет-1-іл)бензімідазол-4-карбонової
кислоти,
209 амід 1-(2-(2-етилпіперидин-1-іл)ет-1-іл)-2-
(N-пропілпіперидин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової
кислоти,
210 амід 1-етил-2-(N-пропілпіролідин-3-
іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,
211 амід 1-ізопропіл-2-(N-пропілпіролідин-3-
іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,
212 амід 1-(2-(гідрокси)ет-1-іл)-2-(N-
пропілпіролідин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової
кислоти,
213 амід 1-(2-(метокси)ет-1-іл)-2-(N-
пропілпіролідин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової
кислоти,
214 амід 1-(2-(аміно)ет-1-іл)-2-(N-
пропілпіролідин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової
кислоти,
215 амід 1-(2-(N,N-диметиламіно)ет-1-іл)-2-(N-
пропілпіролідин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової
кислоти,
216 амід 1-(2-(піперидин-1-іл)ет-1-іл)-2-(1N-
пропілпіролідин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової
кислоти,
217 амід 2-(N-пропілпіролідин-3-іл)-1-(2-
(піролідин-1-іл)ет-1-іл)бензімідазол-4-карбонової
кислоти,
218 амід 1-(2-(2-етилпіперидин-1-іл)ет-1-іл)-2-
(N-пропілпіролідин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової
кислоти,
219 амід 1-етил-2-(N-пропілпіролідин-2-
іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,
220 амід 1-ізопропіл-2-(N-пропілпіролідин-2-
іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,
221 амід 1-(2-(гідрокси)ет-1-іл)-2-(N-
пропілпіролідин-2-іл)бензімідазол-4-карбонової
кислоти,
222 амід 1-(2-(метокси)ет-1-іл)-2-(N-
пропілпіролідин-2-іл)бензімідазол-4-карбонової
кислоти,
223 амід 1-(2-(аміно)ет-1-іл)-2-(N-
пропілпіролідин-2-іл)бензімідазол-4-карбонової
кислоти,
224 амід 1-(2-(N,N-диметиламіно)ет-1-іл)-2-(N-
пропілпіролідин-2-іл)бензімідазол-4-карбонової
кислоти,
225 амід 1-(2-(піперидин-1-іл)ет-1-іл)-2-(N-
пропілпіролідин-2-іл)бензімідазол-4-карбонової
кислоти,
226 амід 2-(піролідин-2-іл)-1-(2-(N-
пропілпіролідин-1-іл)ет-1-іл)бензімідазол-4-
карбонової кислоти,
227 амід 1-(2-(2-етилпіперидин-1-іл)ет-1-іл)-2-
(N-пропілпіролідин-2-іл)бензімідазол-4-карбонової
кислоти,
228 амід 1-етил-2-(N-пропілпіперазин-4-
іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,
229 амід 1-ізопропіл-2-(N-пропілпіперазин-4-
іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,
230 амід 1-(2-(гідрокси)ет-1-іл)-2-(N-
пропілпіперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової

кислоти,

231 амід 1-(2-(метокси)ет-1-іл)-2-(N-пропілпіперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

232 амід 1-(2-(аміно)ет-1-іл)-2-(N-пропілпіперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

233 амід 1-(2-(N,N'-диметиламіно)ет-1-іл)-2-(N-пропілпіперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

234 амід 1-(2-(піперидин-1-іл)ет-1-іл)-2-(N-пропілпіперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

235 амід 2-(N-пропілпіперазин-4-іл)-1-(2-(піролідін-1-іл)ет-1-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

236 амід 1-(2-(2-етилпіперидин-1-іл)ет-1-іл)-2-(N-пропілпіперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

237 амід 1-етил-2-(N-пропілгомопіперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

238 амід 1-ізопропіл-2-(N-пропілгомопіперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

239 амід 1-(2-(гідрокси)ет-1-іл)-2-(N-пропілгомопіперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

240 амід 1-(2-(метокси)ет-1-іл)-2-(N-пропілгомопіперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

241 амід 1-(2-(аміно)ет-1-іл)-2-(N-пропілгомопіперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

242 амід 1-(2-(N,N'-диметиламіно)ет-1-іл)-2-(N-пропілгомопіперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

243 амід 1-(2-(піперидин-1-іл)ет-1-іл)-2-(N-пропілгомопіперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

244 амід 2-(N-пропілгомопіперазин-4-іл)-1-(2-(піролідін-1-іл)ет-1-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

245 амід 1-(2-(2-етилпіперидин-1-іл)ет-1-іл)-2-(N-пропілгомопіперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

246 амід 6-хлор-2-(піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

247 амід 6-хлор-2-(піперидин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

248 амід 6-хлор-2-(піролідін-3-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

249 амід 6-хлор-2-(піперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

250 амід 6-хлор-2-(гомопіперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

251 амід 6-етил-2-(піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

252 амід 6-етил-2-(піперидин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

253 амід 6-етил-2-(піролідін-3-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

254 амід 6-етил-2-(піперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

255 амід 6-етил-2-(гомопіперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

256 амід 6-аміно-2-(піперидин-4-

іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

257 амід 6-аміно-2-(піперидин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

258 амід 6-аміно-2-(піролідін-3-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

259 амід 6-аміно-2-(піперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

260 амід 6-аміно-2-(гомопіперазин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

261 амід 2-(піперидин-4-іл)-6-(піролідін-1-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

262 амід 2-(піперидин-3-іл)-6-(піролідін-1-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

263 амід 2-(піролідін-3-іл)-6-(піролідін-1-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

264 амід 2-(піперазин-4-іл)-6-(піролідін-1-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

265 амід 2-(гомопіперазин-4-іл)-6-(піролідін-1-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

266 амід 2-(3-метилпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

267 амід 2-(3-циклогексилпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

268 амід 2-(2-циклогексилпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

269 амід 2-(3-фенілпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

270 амід 2-(4-фенілпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

271 амід 2-(2-(гідроксикарбоніл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

272 амід 2-(2-(етоксикарбоніл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

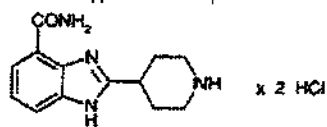
273 амід 2-(2-(циклогексилоксикарбоніл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

274 амід 2-(2-(бензилоксикарбоніл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти,

275 амід 2-(2-(фенілоксикарбоніл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

Приклад 1

Дигідрохлорид амиду 2-піперидин-4-ілбензімідазол-4-карбонової кислоти



а) Анілід N-(2-аміно-3-етоксикарбоніл)-1-(трет-бутилоксикарбоніл)піперидин-4-карбонової кислоти

5,5м (24ммоль) 1-(трет-бутилоксикарбоніл)піперидин-4-карбонової кислоти і 4,3м (24ммоль) етилового ефіру 2,3-діамінобензойної кислоти разом з 6,0м (60ммоль) триетиламіну і 3,2м (24ммоль) 1-гідроксибензотриазола розчиняють у 100мл безводного тетрагідрофурану. Потім при температурі 0°C додають 4,6м (24ммоль) N'-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодііміду й отриману суміш перемішують протягом однієї години. Після цього перемішують ще протягом двадцяти чотирьох годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі й отриманому залишку розподіляють між етилацетатом і водним розчином гідрокарбонату натрію. Етилацетатну

фазу промивають ще за допомогою 5%-ного водного розчину лимонної кислоти, сушать і концентрують у вакуумі. Одержують 8,4г продукту

б) Етиловий ефір 2-(1-(трет-бутилоксикарбоніл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти 8,1г проміжної сполуки (1a) у 100мл концентрованої оцтової кислоти кип'ятять зі зворотним холодильником протягом тридцяти хвилин. Потім усі концентрують у вакуумі і залишок розподіляють між етилацетатом і водою. Етилацетатну фазу промивають ще водним розчином гідрокарбонату натрію і водою і потім концентрують у вакуумі. Одержують 4,5г продукту

в) Дигідрохлорид етилового ефіру 2-піперидин-4-ілбензімідазол-4-карбонової кислоти

3,7г (9,9ммоль) проміжної сполуки (1b) вводять у 50мл 4М розчину хлороводороду в диоксані і перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Потім реакційну суміш розбавляють великою кількістю діетилового ефіру й осад, що випав, фільтрують під вакуумом. Одержують 3,2г продукту

г) Гідразид 2-піперидин-4-ілбензімідазол-4-карбонової кислоти

2,7г (7,8ммоль) проміжної сполуки (1в) і 2,7г (54ммоль) гідразину в 30мл н-бутанолу кип'ятять зі зворотним холодильником протягом п'ятнадцяти годин. Потім реакційну суміш концентрують у вакуумі й отриманий залишок розподіляють між етилацетатом і водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу відокремлюють, сушать і концентрують у вакуумі. Одержують 0,9г продукту

д) Дигідрохлорид амід 2-піперидин-4-ілбензімідазол-4-карбонової кислоти

До 0,8г (3,1ммоль) проміжної сполуки (1г) в 20мл диметилформаміду додають приблизно 2,4г нікеля Ренея в 20мл води й нагрівають протягом восьми годин при температурі 100°C. Потім реакційну суміш фільтрують. Залишок обробляють етанолом і сирий продукт осаджують шляхом додавання діетилового ефіру. Осад розчиняють в ізопропанолі і змішують з розчином хлористого водню в ізопропанолі. Осад, що випав, фільтрують під вакуумом. Одержують 0,52г продукту

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м д) 1,8-2,3 (4H), 2,8-3,5 (5H), 7,2 (1H), 7,7 (1H), 7,8 (1H), 8,5 (широкий) і 9,2 (широкий)

Приклад 2

Амід 2-піперидин-4-ілбензімідазол-4-карбонової кислоти

Приклад здійснюють відповідно до методики прикладу 1

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м д) 1,7 (1H), 1,9-2,2 (4H), 2,75 (1H), 3,8 (1H), 7,2 (1H), 7,6 (1H), 7,8 (1H) і 9,3 (широкий)

Приклад 3

Амід 2-(N-ацетилпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

а) Метиловий ефір 2-(N-ацетилпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

3,3г (19,9ммоль) метилового ефіру 2,3-діамінобензойної кислоти розчиняють у 100мл метанолу і при кімнатній температурі додають по краплям розчин 4,0г (25,8ммоль) N-ацетилпіперидин-4-альдегіду в 100мл метанолу. Суміш перемішують протягом приблизно десяти

хвилин при кімнатній температурі. Потім додають по краплям розчин 5,2г (25,8ммоль) ацетату дво-валентної міді в 100мл води і суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Після охолодження обережно додають 25мл концентрованої соляної кислоти й отриману суміш знову кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього додають по краплям розчин 7,15г (29,8ммоль) нонапдрату сульфід натрію в 100мл води і кип'ятять протягом наступних десяти хвилин. Після охолодження реакційний розчин концентрують у вакуумі. Отриманий залишок диспергують у воді й відфільтровують. Фільтрат підлугують за допомогою водного розчину гідрокарбонату натрію і багаторазово екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази ще промивають водою, сушать і концентрують у вакуумі. Одержують 4,5г продукту

б) Гідразид 2-(N-ацетилпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

4,3г (14,9ммоль) проміжного продукту (3a) разом з 3,7г (74,3ммоль) гідразиндрату в 100мл етанолу кип'ятять зі зворотним холодильником протягом двох з половиною годин. Потім реакційну суміш концентрують у вакуумі, причому одержують сирий продукт, що прямо використовують у наступній стадії реакції

в) Амід 2-(N-ацетилпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

До суміші з 100мл диметилформаміду і 50мл води додають 5г нікеля Ренея. Потім при кімнатній температурі обережно додають по краплям водний розчин залишку, отриманого в стадії реакції (3б), так, щоб можна було контролювати виділення газу, що спостерігається. Після цього все нагрівають при температурі 100°C протягом двох годин. Після охолодження фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі. Отриманий залишок обробляють невеликою кількістю дихлорметану і продукт осаджують шляхом обережного додавання діетилового ефіру. Одержують 3,2г продукту

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м д) 1,8-2,3 (4H), 2,8-3,5 (5H), 7,2 (1H), 7,7 (1H), 7,8 (1H), 8,5 (широкий) і 9,2 (широкий)

Приклад 4

Амід 2-(N-пропілпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

0,25г (1ммоль) продукту, отриманого відповідно до прикладу 2,59г (1ммоль) н-пропанолу і 125мкл (2ммоль) оцтової кислоти розчиняють у 25мл етанолу. Потім при кімнатній температурі додають 64мг (1ммоль) ціаноборгідриду натрію і суміш перемішують протягом шістьнадцяти годин. Реакційний розчин концентрують у вакуумі і залишок розподіляють між дихлорметаном і водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу промивають водою, відокремлюють, сушать і концентрують у вакуумі

Отриманий залишок очищують хроматографічне при використанні суміші етилацетату з метанолом у співвідношенні 4:1 у якості елююючого засобу, причому одержують 0,07г продукту

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м д) 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) і 12,8 (1H)

Приклад 5

Дигідрохлорид аміду 2-піперидин-3-ілбензімідазол-4-карбонової кислоти

1,3г (3,8ммоль) продукту, отриманого відповідно до прикладу 6, розчиняють в 2мл ізопропанолу і змішують з 50мл розчину хлористого водню в ізопропанолі. Суміш перемішують протягом однієї години при кімнатній температурі. Осад, що випав, фільтрують під вакуумом, причому одержують 1,1г продукту.

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м.д.) 1,95-2,3 (3H), 2,45 (1H), 3,2 (1H), 3,5 (1H), 3,9 (1H), 7,6 (1H) і 7,95 (2H).

Приклад 6

Амід 2-(N-(О-трет-бутилоксикарбоніл)піперидин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

а) Етиловий ефір 2-аміно-3-(N-(О-трет-бутилоксикарбоніл)піперидин-3-іл)-амідобензойної кислоти

4г (17,4ммоль) N-(О-трет-бутилоксикарбоніл)піперидин-3-карбонової кислоти і 4,8мл (34,9ммоль) триетиламіна розчиняють у 100мл безводного тетрагідрофурану при температурі -10°C потім додають по краплям розчин 1,7мл (17,4ммоль) етилових ефірів хлормурашиної кислоти в 10мл безводного тетрагідрофурану. Суміш перемішують ще протягом однієї години при температурі 0°C. Потім знову при температурі -10°C додають 2,9м (17,4ммоль) метилових ефірів 2,3-діамінобензойної кислоти й усе разом перемішують протягом дванадцяти годин при кімнатній температурі. Реакційний розчин концентрують у вакуумі й отриманому залишку розподіляють між етилацетатом і водою. Органічну фазу ще промивають водним розчином гідрокарбонату натрію і водою, сушать і концентрують у вакуумі. Одержують 5,5г продукту.

б) Етиловий ефір 2-(N-(О-трет-бутилоксикарбоніл)піперидин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

5,4г (14,3ммоль) продукту, отриманого відповідно до прикладу 6, у 100мл оцтової кислоти кип'яють зі зворотним холодильником сімдесят п'ять хвилин. Після охолодження суміш концентрують у вакуумі й отриманий залишок очищують хроматографічне за допомогою суміші етилацетату з гептаном у співвідношенні 1:1 у якості елююючого засобу. Одержують 2,7г продукту.

в) Гідразид 2-(N-(О-трет-бутилоксикарбоніл)піперидин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

2,3г (6,4ммоль) продукту, отриманого відповідно до прикладу 6б, разом з 1,6г (32ммоль) гідразингідрату в 20мл етанолу кип'яють зі зворотним холодильником протягом двох з половиною годин. Після охолодження суміш концентрують у вакуумі. Залишок обробляють водою, причому випадає осад, що фільтрують під вакуумом і висушують. Одержують 1,6г продукту.

г) Амід 2-(N-(О-трет-бутилоксикарбоніл)піперидин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

1,6г продукту, отриманого відповідно до прикладу 6в, перетворюють по описаній у прикладі 3в методики. Одержують 1,3г продукту.

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м.д.) 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 (широкий) і приблизно 13 (широкий).

Відповідно до методик прикладів 1-6 одержують зазначені в наступних прикладах речовини.

Приклад 7

Амід 2-N-бензилпіперидин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м.д.) 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) і 9,2 (широкий).

Приклад 8

Дигідрохлорид аміду 2-(N-метилпіперидин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

¹H-ЯМР (дейтерована вода), δ (м.д.) 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) і 8,0 (2H).

Приклад 9

Амід 2-піперазин-4-илбензімідазол-4-карбонової кислоти

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м.д.) 2,5 (4H), 3,3 (4H), 7,2 (1H), 7,6-7,7 (2H), 7,8 (1H) і 9,3 (1H).

Приклад 10

Дигідрохлорид аміду 2-(N-пропілпіперидин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м.д.) 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) і 9,3 (широкий).

Приклад 11

Дигідрохлорид аміду 2-(N-(3-фенілпроп-2-іл)піперидин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м.д.) 2,0-2,5 (8H), 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) і 8,0 (2H).

Приклад 12

Амід 2-(N-бензоілпіперидин-3-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

¹H-ЯМР (дейтеротрифтороцтова кислота), δ (м.д.) 1,9 (1H), 2,6 (1H), 3,8 (1H), 3,9-4,2 (4H), 4,3 (1H), 4,8 (1H) і 7,5-8,2 (8H).

Приклад 13

Дигідрохлорид аміду 2-(N-бензилпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

¹H-ЯМР (дейтерована вода), δ (м.д.) 2,3 (2H), 2,6 (2H), 3,3 (2H), 3,8 (3H), 4,5 (2H) і 7,5-8,0 (8H).

Приклад 14

Тригідрохлорид аміду 2-(1-(1-метилпіперидин-4-іл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м.д.) 61,4 (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) і 9,4 (широкий).

Приклад 15

Амід 2-(N-н-пентилпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м.д.) 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) і 12,8 (широкий).

Приклад 16

Амід 2-(N-ізобут-1-іл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м д) 0,9 (6H), 1,8-2,1, 2,9 (2H), 7,2 (1H), 7,6 (2H), 7,8 (1H), 9,2 (1H) і 12,5 (широкий)

Приклад 17

Гідрохлорид амід 2-(N-н-бутилпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м д) 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 (широкий) і 10,9 (широкий)

Приклад 18

Гідрохлорид амід 2-(N-(3-метилбут-1-іл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м д) 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 (широкий) і 10,5 (широкий)

Приклад 19

Дигідрохлорид амід 2-(1,4-диметилпіперазин-2-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м д) 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) і 8,6 (широкий)

Приклад 20

Дигідрохлорид амід 2-піперазин-2-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

1,83г (3,67ммоль) продукту, отриманого відповідно до прикладу 23, разом з 1г 10%-ного паладію на вугіллі вносять у 250мл метанолу і гідрують за допомогою приблизно 165мл водню. Катализатор відфільтровують під вакуумом і фільтрат концентрують. Залишок розчиняють у 20мл ізопропанолу і змішують з 50мл розчину хлористого водню в ізопропанолі. Осад, що випав, фільтрують під вакуумом, причому одержують 1,1г продукту

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м д) 3,2-3,7 (5H), 4,0 (1H), 5,2 (1H), 7,4 (1H), 7,8 (1H), 7,9 (1H) і 10,2 (широкий)

Приклад 21

Гідрохлорид амід-2-(N-ізопропілпіперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м д) 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) і 10,7 (широкий)

Приклад 22

Амід 2-(4-(2-етилпроп-1-іл)піперидин-4-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

Приклад 23

Дигідрохлорид амід 2-(1,4-добензилпіперазин-2-іл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ (м д) 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 (широкий) і 12,2 (широкий)

Приклад 24

Амід-2-(N-бензилпіперидин-4-іл)-1-(1-бензилпіперидин-4-іл)карбоніл)бензімідазол-4-карбонової кислоти

¹H-ЯМР (гексадейтеродиметилсульфоксид), δ

(м д) 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) і 12,3 (широкий)

Приклад А

Інгибування ферменту полі(аденозиндифосфатрибоза)полімерази чи ПАРП (КФ 2 4 2 30)

Титрувальний мікропланшет з 96-ма лунками (фірма Фалкон) покривають плівками (тип II-AS, СИГМА N-7755). Для цього плівки розчиняють у карбонатному буфері (0,05М розчин гідрокарбонату натрію, рН 9,4) до концентрації 50мкг/мл. Окремі лунки титрувального мікропланшета разом з цим розчином плівки в кількості по 100мкл на лунку інкубують протягом ночі. Потім розчин плівки видаляють і окремі лунки інкубують з 200мкл 1%-ного розчину альбуміну бичачої сироватки в карбонатному буфері протягом двох годин при кімнатній температурі. Після цього трічі промивають буфером для промивання (0,05%-ний твін 10 у забуферованому фосфатом фізіологічному розчині). Для ферментативної реакції, у розрахунок на лунку, 50мкл розчину для ферментативної реакції (5мкл буфера для реакції (1М трис-НСІ, рН 8,0, 100мМ хлорид магнію, 10мМ дитіотрептолу), 0,5мкл ПАРП (концентрація складає 0,22мкг/мкл), 4мкл активованої ДНК (СИГМА D-4522, 1мг/мл у воді), 40,5мкл води) попередньо інкубують з 10мкл розчину інгібітору протягом десяти хвилин. Ферментативну реакцію ініціюють шляхом додавання 40мкл розчину субстрату (4мкл буфера для реакції (див вище), 8мкл розчину нікотинамідаденіндинуклеотиду (100мкМ у воді), 28мкл води). Час реакції складає двадцять хвилин при кімнатній температурі. Реакцію припиняють шляхом триразового промивання буфером для промивання (див вище). Після цього здійснюють інкубацію протягом однієї години при кімнатній температурі зі специфічним антитілом проти поліаденозиндифосфатрибози. Як антитіло використовували моноклональне антитіло проти полі(аденозиндифосфатрибози) "10H" (фірма Біомол, SA-276).

Антитіла використовували в розведенні 1 5000 у буфері для антитіл (1%-ний альбумін бичачої сироватки у забуферованому фосфатом фізіологічному розчині, 0,05% твін 20). Після триразового промивання за допомогою буфера для промивання здійснюють інкубацію з вторинним антитілом протягом однієї години при кімнатній температурі. У цьому випадку в якості моноклонального антитіла використовували anti-Maus-IgG, зв'язаний з пероксидазою (фірма Берінгер Маннхайм), і у якості кроличого антитіла використовували anti-Rabbit-IgG, зв'язаний з пероксидазою (СИГМА A-6154), відповідно, у розведенні 1 10000 у буфері для антитіл. Після триразового промивання за допомогою буфера для промивання здійснюють кольорову реакцію при використанні 100мкл на лунку реагенту, що офарблює, (СИГМА, готова суміш на основі тетраметилбензидину, T-8540) протягом приблизно п'ятнадцяти хвилин при кімнатній температурі. Кольорову реакцію припиняють шляхом додавання 100мкл 2М сірної кислоти. Після цього негайно проводять вимір (при 450нм проти 620нм, пристрій для читання планшетів при

ферментному імуносорбентному аналізі, "Easy Reader", EAR 340 AT, фірма SLT-Лабінструменти, Австрія) з кривих інгібування при різних концентраціях субстрату можна звичайним образом визначати K_i

Приклад Б

Визначення розчинності у воді

Тестуєму сполуку розчиняють безпосередньо у визначеному обсязі води й в отриманому розчині встановлюють значення рН від 5 до 6 за допомо-

гою розчину ацетату натрію для досягнення досліджуваної концентрації біологічно активної речовини. Якщо тестуєма речовина не знаходиться у вигляді водорозчинної солі, її розчиняють по можливості у невеликій кількості диметилсульфоксиду і потім розбавляють водою (кінцева концентрація в диметилсульфоксиді менше чи дорівнює 1%), після чого також у цьому випадку ще встановлюють значення рН. Отримана в прикладі 1 відповідно до винаходу сполука має розчинність вище 0,5%