

Даний винахід стосується нових бензімідазолів, їх одержання і їх застосування в якості інгібіторів ферментів полі(АДФ-рибоза)полімерази (АДФ=аденозиндифосфат) чи ПАРП (ЕС 2.4.2.30) для одержання лікарських засобів.

Полі(АДФ-рибоза)полімераза (ПАРП), чи, як її також називають, полі(АДФ-рибоза)синтаза (ПАРС), являє собою регулюючий фермент, який знаходиться в ядрах клітин (K. Ikai et al., J. Histochem. Cytochem., 1983, 31, 1261-1264). Вважають, що ПАРП відіграє роль регенератора чи відновлювача при розриві ДНК (M.S. Satoh et. al., Nature, 1992, 356, 356-358). Ушкодження чи дефекти в ланцюгах ДНК активізують фермент ПАРП, який, коли він активований, каталізує передачу АДФ-рибози з НАД (нікотинамід аденін-динуклеотиду) (S. Shaw, Adv. Radiat. Biol., 1984, 11, 1-69). При цьому вивільняється нікотинамід з НАД.

Нікотинамід перетворюється при споживанні переносника енергії АТФ(аденозинтрифосфорна кислота) іншими ферментами знову в НАД. Переактивація ПАРП у результаті викликає, відповідно до цього, нефізіологічно високі витрати АТФ, і це призводить в екстремальному випадку до ушкодження клітин і їх загибелі.

Відомо, що радикали, такі як пероксид-аніон, NO і пероксид водню можуть приводити в клітинах до ушкоджень ДНК, і разом з тим активують ПАРП. Утворення великих кількостей радикалів спостерігається в ряді патофізіологічних станів і відбувається тому, що це нагромадження радикалів приводить чи сприяє ушкодженню клітин, чи органів що спостерігаються. До цього відноситься, наприклад, ішемічний стан органів, такий як у випадку апоплексичного удару, інфаркту міокарда (C. Thiernemann et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 679-683) чи ішемії нирок, а також і повторні реперфузивні руйнування, як ті, що виникають, наприклад, після лізису інфаркту міокарда (дивися вище: C Thiernemann et. al.). Придушення ферменту ПАРП могло б бути, отже, засобом, щоб, щонайменше, частково запобігати чи пом'якшувати ці порушення. Інгібітори ПАРП могли б являти собою, таким чином, новий принцип терапії при лікуванні ряду захворювань.

Фермент ПАРП впливає на регенерацію (відновлення) ушкоджень ДНК і міг би, таким чином, відігравати роль також у терапії ракових захворювань, тому що в сполученні з матеріалами цитостатичної дії спостерігається більш високий потенціал дії стосовно тканин пухлин (G. Chen et.al. Cancer Chemo. Pharmacol., 1988, 22, 303). Не обмежуючими прикладами пухлин є лейкемія, гліобластома, лімфоми, меланоми, карциноми молочної залози і цервікальна карцинома.

До того ж було виявлено, що інгібітори ПАРП мають імунопридушуючу активність (D. Weltin et. al., Int. J. Immunopharmacol., 1995,17, 265-271).

Також знайшли, що ПАРП утягується в процес при імунологічних захворюваннях чи хворобах, у яких імунна система відіграє важливу роль, як наприклад, ревматоїдний артрит і септичний шок, і що інгібітори ПАРП ефективно впливали на перебіг хвороби (H. Kroger et.al. Inflammation, 1996, 20, 203-215; W.Ehrlich et.al. Rheumatol. Int., 1995, 15, 171-172; C.Szabo et.al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, 95, 3867-3872; S.Cuzzocrea et.al. Eur. J. Pharmacol., 1998, 342, 67-76). Під ПАРП у цьому винаході розуміють також ізоферменти описаного вище ферменту ПАРП.

Крім того, показаний захисний ефект інгібітору ПАРП 3-амінобензаміду на моделі циркуляційного шоку (S. Cuzzocrea et. al. Br. J. Pharmacol., 1997,121,1065-1074).

Також є експериментальні вказівки, що інгібітори ферменту ПАРП можуть бути корисні в якості засобу для лікування цукрового діабету (V. Burkart et. al. Nature Med., 1999, 5, 314-319)

Бензімідазоли описані багаторазово. Так, у заявці на патент Німеччини DE 3830060 алкіловані похідні запропоновані в якості інгібіторів агрегації еритроцитів. У заявці на патент Німеччини DE 3522230 наведена складноефірна похідна 2-фенілбензімідазолу в якості інгібітору агрегації тромбоцитів. Галогензаміщені 2-фенілбензімідазоли, які несуть у фенільному кільці залишки заміщених амінів, описані в міжнародній заявці WO 98/06703 як антагоністи MCP-1 (моноцитарний хемоатрактивний білок-1).

Також відомі 2-фенілбензімідазоли, у яких бензімідазольна група заміщена амідною групою. 5-Амідні похідні 2-фенілбензімідазолу, які несуть у фенільному кільці алкоксидні залишки, описані в міжнародній заявці WO 94/12461 в якості інгібіторів ЦАМФ-фосфодіестерази (циклічна аденозин-3,5-монофосфотаза). Для аналогічних похідних у заявці на патент Німеччини DE 3546575 (наприклад, приклад 15) знайшли, що ці сполуки викликають позитивні інотропні ефекти. Також 4-амідні-похідні, які несуть у положенні з піридинильний залишок, наведені в міжнародній заявці WO 97/48697 в якості інгібіторів цАМФ-фосфодіестерази.

Відомі також бензімідазоли, які несуть у положенні 4 амідогрупи, з гетероциклічними кільцями в положенні 2, наприклад, з Denn W.A. et. al., J. Med.

Chem., 1990, 33, 814-819. Там описані, наприклад, бензімідазоли з тіофеновими кільцями, з піридиновими кільцями, фурановими кільцями і пірольними кільцями в положенні 2, зрозуміло такі, що несуть амідогрупи в положенні 4 бензімідазолу, крім того, з алкіламініними залишками, що важливо для згаданої тут цитотоксичної дії, для інгібуючої дії стосовно ферменту ПАРП проте ці замісники в амідному залишку є вкрай несприятливими і приводять, як правило, до неактивних сполук (див. стор. 728 у N.J. Suto et. al., *Drugs of the Future*, 1991, 16, 723-739).

Синтез 2-фенілбензімідазол-4-амідів описаний у J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1979, 2303-2307. Аналогічні сполуки, які несуть в амідному залишку ще заміщений алкільний ланцюг і які мають цитотоксичну дію, наведені в J. Med. Chem., 1990, 33, 814-819. У міжнародній заявці WO 97/04771 наведені, навпроти, бензімідазол-4-аміди, які гальмують ПАРС. Зокрема, там у якості активних описані похідні, які у положенні 2 несуть фенільне кільце, причому фенільне кільце може бути ще заміщено простими замісниками, такими як нітрогрупа, метоксигрупа і CF₃. Хоча ці замісники частково демонструють гарну пригнічуючу фермент ПАРП дію, описані там похідні мають в якості недоліку те, що вони виявляють тільки невелику розчинність або зовсім не розчинні у водних розчинах і, таким чином, не можуть використовуватися у вигляді водного розчину.

У ряді видів терапії, таких як при апоплексичному ударі, використовують активні речовини внутрішньовенну у вигляді розчину для уливання. Для цього необхідно, щоб речовини, тут інгібітори ПАРП, для використання мали достатню розчинність у воді при фізіологічних величинах рН чи близьких величинах рН (наприклад: величинах рН 5-8), щоб можна було одержати розчин для уливання. Багато з описаних інгібіторів ПАРП, особливо, інгібітори ПАРП із кращою дією, мають, проте, той недолік, що вони мають лише незначну розчинність у воді чи не мають її зовсім при цих величинах рН і, таким чином, не розглядаються для внутрішньовенного способу використання. Подібні активні речовини можуть використовуватися тільки з допоміжними речовинами, які повинні сприяти розчинності у воді, (дивися міжнародну заявку WO 97/04771). Ці допоміжні речовини, наприклад поліетиленгліколь і диметилсульфоксид, часто слугують причиною побічних ефектів або навіть непереносимі. Інгібітори ПАРП з гарною дією, з достатньою розчинністю у воді, дотепер не описані.

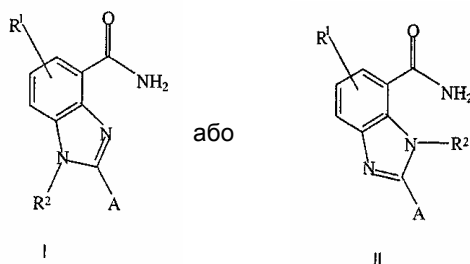
Бензімідазоли, які несуть у положенні 5 групи складних ефірів карбонових кислот чи амідів карбонових кислот і несуть одночасно в положенні 2 гетероароматичні кільця, зрідка зустрічаються в описі, так, наприклад, із триазолом (заявка на патент Японії 4001631) і з хіноліном (міжнародна заявка WO 9820007). Бензімідазоли, які несуть у бензольному кільці, наприклад метильні групи мають у бензольному кільці, крім того, анельовані бензольні кільця, чи навіть є незаміщеними, уже часто описані з гетероароматичними кільцями в положенні 2, так, наприклад, з індолом (V. Ketarev et. al., *Chem. Heterocycl. Contr.*, 1980, 16, 501-506), хіноліном (J. Gosh, *J. ind. Chem. Soc.*, 1938, 15, 89), піридином (T. Hisano, *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30, 2996-3004), піримідином (H. Brederick et. al., *Chem. Ber.*, 1960, 93, 2410-2414) і піролом (заявка на патент Великобританії GB 966796).

Бензімідазоли з гетероароматичними кільцями, такими як піридин, фуран, тіофен і пірол у положенні 2, які несуть у положенні 4 похідні карбонових кислот, описані W.A. Denny et. al., *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 814-819 у якості потенційних цитостатиків. Проте при цьому одержують і згадують у якості похідних карбонових кислот тільки самі карбонові кислоти й аміди, які несуть ще в атом азоту алкіламініні залишки.

Випадково знайшли, що бензімідазоли, які також несуть до імідазольного кільця гетероароматичні кільця й у положенні 4 — групу первинного амиду карбонової кислоти, отже, на противагу W.A Denny et. al. (дивися вище) не несуть ніяких інших залишків в атом азоту амиду карбонової кислоти, являють собою інгібітори ферменту ПАРП із гарною дією. Подальшим убудовуванням хімічних залишків, таких як аліфатичні аміни, через утворення солі, наприклад з кислотами, додатково може бути додана чітко покращана розчинність у воді.

У даному винаході описуються нові похідні бензімідазолу загальних формул I і II, які у порівнянні з вже описаними сполуками демонструють переваги і являють собою сильні інгібітори ПАРП і демонструють почасти також достатню розчинність у воді, яка сприяє використанню у вигляді розчинів уливання.

Предметом даного винаходу є заміщені бензімідазоли загальних формул I і II:



де

A означає нафталін, ароматичний гетеромоноцикл, ароматичний чи частково ароматичний гетеробіцикл і гетеротрицикл, причому циклічні системи містять максимально 15 атомів вуглецю і до 4 гетероатомів, обраних із групи, що містить N, O, S, і цикли можуть нести додатково ще до 2 оксогруп, і A може бути заміщеною ще різними чи однаковими залишками R^3 у кількості до трьох і додатковим залишком R^4 , і

R^1 означає водень, хлор, фтор, бром, йод, розгалужений і нерозгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, OH, нітрогрупу, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, O-алкіл з 1-4 атомами вуглецю, причому R^{11} і R^{12} означають незалежно один від одного водень чи алкіл з 1-4 атомами вуглецю, а R^{13} означає водень, алкіл з 1-4 атомами вуглецю, фенілалкіл- з 1-4 атомами вуглецю чи феніл, і

R^2 означає водень, розгалужений і нерозгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, і

R^3 означає водень, хлор, бром, йод, фтор, CF_3 , OCF_3 , нітрогрупу, NH_2 , $CO-R^8$, CO_2-R^8 , SO_2-R^8 , OH, O-алкіл з 1-4 атомами вуглецю, O-алкілфеніл з 0-4 атомами вуглецю, ланцюг з 1-6 атомами вуглецю, який може бути насиченим, ненасиченим чи частково ненасиченим і ще може бути заміщеним залишком R^{33} , феніл, причому фенільні кільця ще можуть бути заміщеними однаковими чи різними залишками R^{31} у кількості до трьох, і піридил, який може бути заміщений залишками R^{32} у кількості до трьох, і

R^{31} означає OH, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, O-алкіл з 1-4 атомами вуглецю, хлор, бром, йод, фтор, CF_3 , нітрогрупу, NH_2 , і

R^{32} означає OH, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, O-алкіл з 1-4 атомами вуглецю, хлор, бром, йод, фтор, CF_3 , нітрогрупу, NH_2 , CN, і

R^{33} означає $CO-NH-R^8$, OH, O-алкіл з 1-6 атомами вуглецю, O- $CO-R^8$, і

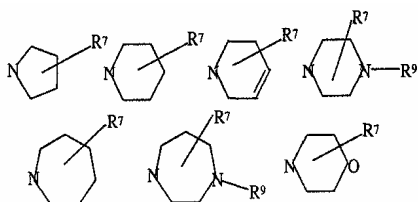
R^4 означає $-(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$, причому

D означає S, NR^{43} і O,

E означає феніл, і

s означає 0 і 1, і

B означає $NR^{41}R^{42}$ і



причому

p може означати 0 і 1, і

q може означати 0, 1, 2, 3 чи 4, і

R^{41} може означати водень, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, $(CH_2)_r-G$, і

R^{42} може означати водень, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, $CO-R^8$, SO_2-R^8 , CO_2-R^8 , $-(C=N)-R^8$ і $-(C=N)-NHR^8$, і

R^{41} і R^{42} можуть утворювати фталоїльний залишок, і

R^{43} означає водень і алкіл з 1-4 атомами вуглецю, і

r може дорівнювати 0, 1, 2, 3, 4, і

G може означати феніл, який може нести ще максимально два залишки R, $NR^{11}R^{12}$, NH-алкілфеніл з 1-4 атомами вуглецю, піролідін, піперидин, 1,2,5,6-тетрагідропіридин, морфолін, гомопіперидин, піперазин, який ще може бути заміщений алкільним залишком з 1-6 атомами вуглецю, і гомопіперазин, який ще може бути заміщений алкільним залишком з 1-6 атомами вуглецю, і

R^7 може означати водень, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, феніл, причому кільце може бути ще заміщено залишками R^{71} у кількості до двох, і

R^{71} може означати OH, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, O-алкіл з 1-4 атомами вуглецю, хлор, бром, йод, фтор, CF_3 , нітрогрупа, NH_2 , і

R^8 може означати алкіл з 1-6 атомами вуглецю, CF_3 , $NR^{11}R^{12}$, феніл, алкілфеніл

з 1-4 атомами вуглецю, причому кільце може бути заміщено залишками R^{81} у кількості до двох, і

R^{81} може означати ОН, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, О-алкіл з 1-4 атомами вуглецю, хлор, бром, йод, фтор, CF_3 , нітрогрупа, NH_2 , і

R^9 може означати водень, $CO-R^8$, SO_2-R^8 , CO_2-R^8 , алкіл з 1-6 атомами вуглецю, алкілфеніл з 1-4 атомами вуглецю і феніл, причому фенільне кільце ще може бути заміщено залишками R^{91} у кількості до двох, і

R^{91} може означати ОН, алкіл з 1-6 атомами вуглецю, О-алкіл з 1-4 атомами вуглецю, хлор, бром, йод, фтор, CF_3 , нітрогрупа, NH_2 , а також їх таутомерні форми, можливі енантіомерні і діастереомерні форми, і їх проліки.

Кращими є сполуки формули I і II, причому

R^1 може означати водень, і

R^2 може означати водень і алкіл з 1-4 атомами вуглецю, і

D може означати NR^{43} і O, і

r може дорівнювати 0 і 1, і s може дорівнювати 0,

і q може дорівнювати 0, 1 і 2, якщо r дорівнює 0

чи q може дорівнювати 2 і 3, якщо r дорівнює 1, і

R^{42} і R^{43} можуть означати, незалежно один від одного, водень і алкіл з 1-4 атомами вуглецю і

R^7 може означати водень і феніл, і

R^9 може означати водень, алкіл з 1-4 атомами вуглецю й алкілфеніл з 0-4 атомами вуглецю.

Переважаю, значення А являє собою індол, бензімідазол, пірол, імідазол, фуран, тіофен, бензотіофен, бензофуран, піразол, тiazол, бензотіазол, фталімід, індазол, бензотриазол, фталізін індолін, ізоіндолін, піридин, хінолін, піримідин, піридазин, ізохінолін, хіноксалін, хіназолін, нафталін, ізооксазол, оксазол, імідазопіридин, піразин.

Кращими є сполуки формули і і II, причому А має наступне значення:

піридин, тіофен, тiazол, фуран, індол, оксазол, піразол, пірол, бензофуран, імідазол, бензотіофен, ізоксазол, піразин, піримідин, піридазин, хінолін, і гетероцикл може бути заміщений залишками R^3 у кількості до трьох і залишком R^4 , причому

R^3 являє собою водень, хлор, бром, йод, фтор, $CO-R^8$, CO_2-R^8 , SO_2-R^8 , ланцюг з 1-6 атомами вуглецю, який може бути насиченим, ненасиченим чи частково ненасиченим, і ще може бути заміщеним групою $O-CO-R^8$, алкілфеніл з 1-6 атомами вуглецю, феніл, причому фенільні кільця ще можуть бути заміщеними однаковими чи різними залишками R^{31} у кількості до трьох, і піридил, який може бути заміщений залишками R^{32} у кількості до трьох, і

R^4 являє собою водень і $(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$, і R^3 і R^4 не є одночасно воднем. Кращими є сполуки формули I і II, причому А має наступне значення:

піридин, піразин, піримідин, піридазин, хінолін, тiazол, тіофен, пірол і піразол, і гетероцикл може бути заміщений залишком R^3 і залишком R^4 , причому

R^3 являє собою водень, хлор, бром, йод, фтор, алкіл з 1-4 атомами вуглецю, і R^4 являє собою $(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$.

Найкращими є сполуки формул I і II, причому А може означати піридин, тіофен і тiazол, і гетероцикл може бути заміщений залишком R^4 , причому R^4 являє собою $(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$, а R^3 означає водень.

Сполуки формули і і II можуть виступати у вигляді рацематів, у вигляді чистих енантіомерних сполук чи у вигляді діастереомерів. Якщо бажані чисті енантіомерні сполуки, їх можна одержувати, приміром, за допомогою того, що проводять придатною оптично активною основою чи кислотою класичне розщеплення рацематів сполук формули I і II чи їх проміжних продуктів.

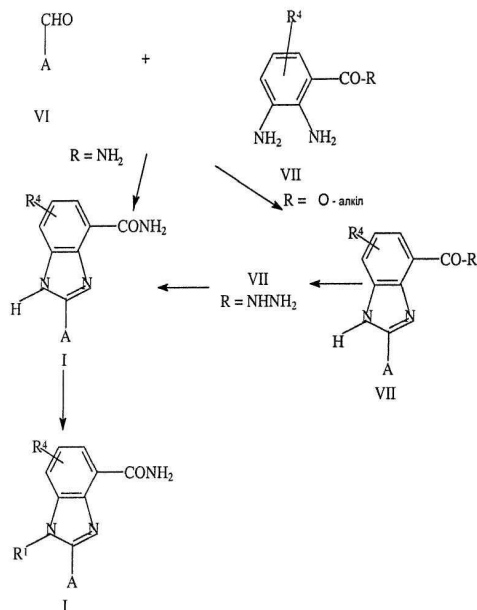
Предметом винаходу є також мезомерні чи таутомерні сполуки для сполук формули I чи II.

Наступним предметом винаходу є фізіологічно прийнятні солі сполук I і II, які можна одержувати взаємодією сполук I із придатною кислотою чи основою. Придатні кислоти і основи перераховані в якості прикладу Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhauser Verlag, Bd.10, S. 224-285. До них, зараховують, наприклад, соляну кислоту, лимонну кислоту, винну кислоту, молочну кислоту, фосфорну кислоту, метансульфокислоту, оцтову кислоту, мурашину кислоту, малеїнову кислоту, фумарову кислоту і так далі, чи гідроксид натрію, гідроксид літію, гідроксид калію і трис(гідроксиметил)амінометан (Tris).

Під проліками (попередниками лік) розуміють такі сполуки, які будуть перетворюватися за рахунок метаболізму in vivo у сполуки загальної формули I і II. Типовими попередниками лік є фосфати, карбамати амінокислот, складні ефіри й інші.

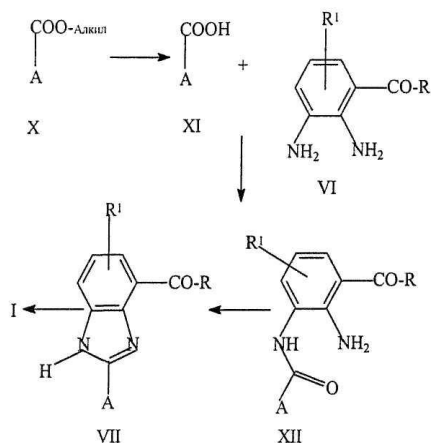
Одержання бензімідазолів I і II згідно з винаходом може здійснюватися різними шляхами, і представлено схемами синтезу 1-3.

Схема синтезу 1



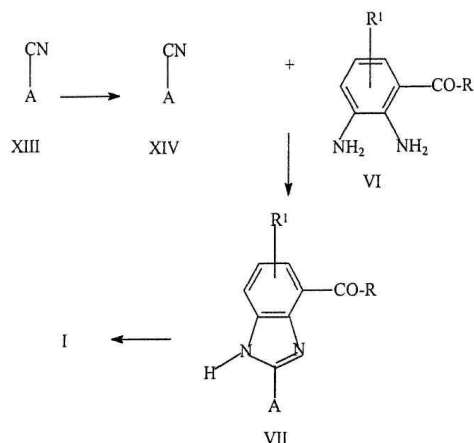
Конденсацією бензальдегіду з фенілендіаміном одержують бензімідазол VII, причому, переважно, у полярних розчинниках, таких як етанол чи диметилформамід, і обробляють додаванням кислот, таких як оцтова кислота, при підвищеній температурі, як правило, від 80 до 120°C. Сприятливим для реакції є додавання слабкого окислювача, такого як солі двовалентної міді, які додають у вигляді водного розчину.

Схема синтезу 2



У випадку, коли у фенілендіаміні VIII R означає NH₂, при конденсації виникають безпосередньо сполуки I згідно з винаходом. В іншому випадку можливо, якщо R означає О-алкіл, то ці складні ефіри взаємодіють з аміаком, при, у даному випадку, підвищеній температурі і підвищеному тиску з утворенням аміду I. В іншому випадку, можуть взаємодіяти складний ефір VIII з гіdraзином у полярному розчиннику, такому як спирти бутанол і етанол або також диметилформамід, при підвищеній температурі, переважно 80-130°C, причому одержують гіdraзид VIII (R означає NHNH₂), який після цього в умовах, відновлення наприклад, кип'ятінням у спиртах зі зворотним холодильником з нікелем Ренея можна відновити в амід I.

Схема синтезу 3



Альтернативно до зазначених в схемі 1 бензальдегідів VI можна використовувати також бензойні кислоти, такі як XI (дивися схему 2) чи бензонітрили, такі як XIV (дивися схему 3) замість бензальдегіду. Одержання цих похідних проводять аналогічно одержанню заміщених бензальдегідів VI. Виходячи з XI, проводять конденсацію до VII у дві стадії. Спочатку бензойна кислота XI взаємодіє з аніліном VI по пептидному сполученню з утворенням аміду XII. При цьому працюють у звичайних умовах, які наведені, наприклад, у Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Abfl., E5, Kap. V чи в C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformation, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. Замикання кільця приводить до бензімідазолу і відбувається при підвищеній температурі, наприклад, від 60 до 180°C, з розчинниками, такими як диметилформамід, чи без них, при додаванні кислот, таких як оцтова кислота чи безпосередньо в оцтовій кислоті.

Реакцію фенілендіаміну VI з бензонітрилом XIV також проводять за звичайних умов. При цьому можна працювати в розчинниках, таких як диметилформамід, при додаванні кислот чи також у поліфосфорній кислоті при підвищеній температурі, такий як від 60 до 200°C. Зрозуміло, можна застосовувати також звичайні методи одержання амідинів з бензонітрилів, як вони описані в Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, E5, S. 1304f., J. Amer. Chem. Soc., 1957, 427 і J. Org. Chem., 1987, 1017.

Вище згадані заміщені бензімідазоли I і II являють собою інгібітори ферменту полі(АДФ-рибоза)полімераза чи ПАРП (ЕС 2.4.2.30).

Інгібуюча дія заміщених бензімідазолів I і II може бути визначена уже відомою з літератури перевіркою ферменту, причому в якості масштабу дії визначають величину K_i. Бензімідазоли I і II вимірюють у цьому способі по уповільненню дії ферменту полі(АДФ-рибоза)полімераза чи ПАРП (ЕС 2.4.2.30).

Заміщені бензімідазоли загальної формули I і II являють собою інгібітори полі(АДФ-рибоза)полімерази (ПАРП), чи як її також називають, полі(АДФ-рибоза)синтази (ПАРС), і можуть, таким чином, слугувати для лікування і профілактики захворювань, які зв'язані з підвищеною активністю цих ферментів.

Поряд з ферментом ПАРП відомі також ізоферменти ПАРП, як, наприклад, ПАРП II і ПАРП III (міжнародна заявка WO 99/64572).

Випадково показали, що бензімідазоли I і II також мають інгібуючу дію на фермент ПАРП II.

З метою більш високої сумісності і зниженою побічною дією ліків бажано селективне гальмування ферментів ПАРП.

У той час як описаний у міжнародній заявці WO 97/04771 2-фенілбензімідазол-4-карбоксамід (NU 1070) інгібує ферменти ПАРП і ПАРП II з величиною K_i рівного порядку, бензімідазоли I і II показують покращенні селективності у гальмуванні ПАРП і ПАРП II.

Сполуки формул I і II можна використовувати для одержання лікарських засобів для лікування при поразках після ішемії і для профілактики при очікуваних ішеміях різних органів.

Дані бензімідазоли загальної формули I і II можуть використовуватися, відповідно, для лікування і профілактики нейродегенеративних захворювань, які виникають після ішемії, травми (черепно-мозкової травми), сильних кровотечій, субарахноїдальних крововиливів і удару, і нейродегенеративних захворювань, таких як слабоумство після множинних інфарктів, хвороба Альцгеймера, хвороба Хантінгтона і при епілепсіях, особливо, при генералізованих епілептичних

припадках, як, наприклад, малий судорожний припадок і тонічно-клонічний припадок, і часткових епілептичних приступів, як скроневі судороги, і змішані припадки, і далі, при лікуванні і профілактиці порушень серцевої діяльності після кардіологічної ішемії і порушень нирок після ниркової ішемії, наприклад, гострої ниркової недостатності, при гострій нирковій недостатності чи при порушеннях, які настають під час і після трансплантації нирки. Далі, сполуки загальних формул I і II можуть використовуватися при лікуванні гострого інфаркту міокарду і порушень, що настають під час чи після його медикаментозного лізису (наприклад, ТРА(12-О-тетрадеканоїл-форбол-13-ацетат), ретеплази, стрептокиназою чи механічно з використанням лазера чи ротатора) і при мікроінфарктах під час і після заміни клапана серця, резекції аневризми і трансплантації серця. Також дані бензімідазоли I чи II використовуються для лікування ревазуляризації критично звужених коронарних артерій, наприклад при підшкірній транслюмінальній коронарній ангіопластиці (РСТА) і операції шунтування, і критично звужених периферичних артерій, наприклад артерій нижньої кінцівки. Крім того, бензімідазоли I чи II можуть використовуватися при хіміотерапії пухлин і їх метастазів і для лікування запальних і ревматичних захворювань, як, наприклад, ревматичний артрит, а також при лікуванні цукрового діабету.

Готові лікарські засоби згідно з винаходом містять поряд зі звичайними допоміжними речовинами для лікарських засобів терапевтично ефективну кількість сполук I і II.

Для місцевого зовнішнього застосування, наприклад у порошках, мазах чи аерозолях, активні речовини можуть міститися в звичайних концентраціях. Як правило, активні речовини містяться в кількості від 0,001 до 1мас.%, переважно, від 0,001 до 0,1мас.%.

При внутрішньому застосуванні вводять препарати в разових дозах. У разовій дозі дають на кг маси тіла від 0,1 до 100мг. Засіб можна вводити щодня у вигляді однієї чи декількох дозувань у залежності від виду і тяжкості захворювання.

Згідно з бажаним способом застосування готові лікарські засоби відповідно до винаходу містять поряд з активною речовиною звичайні наповнювачі і розріджувачі. Для місцевого зовнішнього застосування можуть використовуватися звичайні у фармацевтичній технології допоміжні речовини, такі як етанол, ізопропанол, оксиетиловане рицинолове масло, оксиетиловане гідроване рицинолове масло, поліакрилова кислота, поліетиленгліколь, поліетиленглікольстеарат, етоксировані жирні спирти, парафінове масло, вазелін і ланолін. Для внутрішнього застосування підходять, наприклад, молочний цукор, пропіленгліколь, етанол; крохмаль, тальк і полівінілпіролідон.

Крім того, можуть міститися антиоксиданти, такі як токоферол і бутилований гідроксианізол, а також бутилований гідрокситолуол, добавки, що поліпшують смак, стабілізатори, емульгатори і засоби, що надають слизкість.

Поряд з активною речовиною в речовинах, що містяться в готових засобах, а також речовинах, використовуваних при одержанні готових фармацевтичних засобів, присутні речовини, що мають низьку токсичність і біологічно сумісні з активною речовиною. Одержання готових лікарських засобів здійснюють звичайним способом, наприклад, змішуванням активної речовини з іншими звичайними наповнювачами і розріджувачами.

Готові лікарські засоби можна вводити різними способами, наприклад, перорально, парентерально, внутрішньовенно шляхом ін'єкцій, підшкірно, внутрішньочеревинно і місцево. Таким чином, можливі готові лікарські форми, такі як таблетки, емульсії, інфузивні і ін'єкційні розчини, пасти, мазі, гелі, креми, лосьйони, пудри і спреї.

Приклад А: Інгібування ферменту полі(АДФ-рибоза)полімераза чи ПАРП (ЕС 2.4.2.30)

а) імуноферментативний твердофазний аналіз.

Матеріали:

Реагент для забарвлення імуноферментативного твердофазного аналізу: готова суміш TMB SIGMA T-8540.

Пластину для мікротитрування з 96 лунками (гнучка пластина для аналізу, FALCON Micro-Test IIIä, # 3912) покривали гістоном (SIGMA, H-7755). Гістон для цього розчиняли в карбонатному буфері (0,05M Na₂HCO₃; pH 9,4) до концентрації 50мкг/мл. Окремі лунки пластини для мікротитрування витримували, щонайменше, 2 години при кімнатній температурі або ніч при 4°C з 150мкл цього розчину гістону. Після цього блокували лунки додаванням 150мкл 1%-ного розчину альбуміну бичачої сироватки (SIGMA, A-7888) у карбонатному буфері 2 години при кімнатній температурі. Триразово промивають буфером для промивання (0,05% твін-10 у 1х ФСБ; ФСБ (фосфатний сольовий буфер; Gibco, Best-Nr. 10010): 0,21г/л KH₂PO₄, 9г/л NaCl, 0,726г/л Na₂HPO₄ 7H₂O, pH 7,4). Стадії промивання проводили завжди з пристроєм для промивання пластин для мікротитрування (промивник пластин для

мікротитрування "Columbus", SLT-Labinstruments, Osterreich).

Для реакції ферменту необхідний реакційний розчин ферменту і розчин субстрату, можливо, у вигляді попередньої суміші. Абсолютна кількість цих розчинів орієнтована на кількість передбачених іспитових лунок.

Склад реакційного розчину ферменту на лунку:

- 4мкл реакційного буфера ПАРП (1М Tris-HCl, pH 8,0, 100 ммолей MgCl₂, 10 ммолей DTT (дитіотреїтолу))
- 20нг ПАРП (людської чи бичачої)
- 4мкл активованої ДНК (1мг/мл; SIGMA, D-4522)
- до 40мкл H₂O

Склад розчинів субстрату на лунку:

- 5мкл реакційного буфера ПАРП (10×)
- 0,8мкл розчину нікотинамід-аденін-динуклеотиду (НАД) (10ммолей, SIGMA N-1511)
- 44мкл H₂O

Інгібітори розчиняли в реакційному буфері ПАРП 1х. ДМСО, який іноді використовували при розчиненні інгібіторів у більш високих концентраціях, може застосовуватися до кінцевої концентрації 2% без проблем. Для ферментативної реакції використовували 40мкл реакційного розчину ферменту на лунку і витримували з 10мкл розчину інгібітору 10хвилин. Після цього починали ферментативну реакцію додаванням 50мкл розчину субстрату на лунку. Реакцію проводили 30 хвилин при кімнатній температурі і потім зупиняли триразовим промиванням промивним буфером.

В якості первинних антитіл брали специфічні антитіла антиполі(АДФ-рибозу) у розведенні 1:5000. Розведення здійснювали в буфері для антитіл (1% альбуміну бичачої сироватки у фізіологічному розчині з фосфатним буфером; 0,05% твін-20). Час витримання для первісних антитіл становив годину при кімнатній температурі. Після наступного триразового промивання промивним буфером проводили одностороннє витримання при кімнатній температурі з вторинними антитілами (імуноглобулін Anti-Maus-G, фрагменти для забарвлення, адукти з пероксидазою, Boehringer Mannheim, Best.-Nr. 1500686; імуноглобулін AntiRabbit-G, у сполученні з пероксидазою, SIGMA, Best.-Nr. A-6154) у розведенні 1:10000 у буфері для антитіл. Після триразового промивання промивним буфером проводили реакцію забарвлення із застосуванням 100мкл реагенту для забарвлення (готова суміш TMB, SIGMA) на лунку приблизно 15хв. при кімнатній температурі. Реакцію забарвлення зупиняли додаванням 100мкл 2М H₂SO₄. Відразу після цього вимірювали в пристрої для зчитування пластинок імуоферментативного твердофазного аналізу ("Easy Reader" EAR34OAT, SLT-Labinstrument, Osterreich) (450nm проти 620nm).

Для визначення величини K_i інгібітору використовували різні концентрації для наближення до одержання кривої дії доз. Для визначеної концентрації інгібітору брали триразово виміряну величину. Обчислювали середньоарифметичне значення за допомогою Microsoft® Excel. Значення IC₅₀ одержували за допомогою програмного забезпечення Microcal® Origin (версія 5.0) («сигмоїдальне наближення»). Перерахування розрахованих таким способом величин IC₅₀ у величини K_i здійснювали з використанням «каліброваних інгібіторів». «Калібровані інгібітори» вимірювали при кожному аналізі. Величину K_i «каліброваних інгібіторів» визначали в одній і тій же іспитовій системі по аналізу діаграм Діксону загальноприйнятими у фахівців способами.

б) Аналіз методом ГВРФ (гомогенна флуоресценція з роздільною здатністю за часом)

При аналізі ПАРП методом ГВРФ маркують гістони як цільові протеїни модифікації ПАРП не прямо флуорофором XL665. Антитіла маркують прямо криплатом європію. Якщо флуорофор XL665 знаходиться в безпосередній просторовій близькості, яка гарантується за рахунок зв'язку з полі-(АДФ-рибозою) у гістоні, тоді можлива передача енергії. Емісія при 665nm, таким чином, прямо пропорційна кількості зв'язаних антитіл, яка, у свою чергу, відповідає кількості полі-(АДФ-рибози). Обмірюваний сигнал відповідає, таким чином, активності ПАРП. Використані матеріали є, якщо не зазначені явно, ідентичними з використовуваними в імуоферментативному твердофазному аналізі (дивися вище).

Гістон (Sigma M7755) розчиняли в Hepes-буфері (50ммолей, pH=7,5) до 3мг/мл. Біотинілування проводили із сульфо-NHS-LC-біотіном (Pierce, # 21335T), Використовували молярне співвідношення 4 біотини на гістон. Час витримання становив 90 хвилини (кімн. темп.). Після цього біотинілований гістон очищали на колонці G25 SF HR10/10 (Pharmacia, 17-0591-01) у буфері Hepes (50ммолей, pH=7,0), щоб видалити надлишковий агент біотинілування. Антитіла антиполі(АДФ-рибози) мітили за допомогою біфункціональних реагентів сполучення криплатом

європію. (Lopez E. et. al. Clin. Chem. 39/2, 196-201, 1993, патент США 5534662). Очищення робили на колонці G25SF HR10/30. Досягали молярного співвідношення криптитів до антитіл 3,1. Вихід становив 25%.

Кон'югати зберігали в присутності від 0,1% альбуміну бичачої сироватки у фосфатному буфері (0,1M, pH=7) при -80°C.

Для ферментативної реакції набирали піпеткою на лунку:

- 10мкл розчину ПАРП у реакційному буфері ПАРП-ГВРФ (50ммоль Tris-HCl, pH- 8,0, 10ммоль $MdCl_2$, 1ммоль DTT(дитіотреїтолу)) з 20нг ПАРП (людської чи бичачої)

- 10мкл активованої ДНК(SIGMA D4522) у реакційному буфері ПАРП-ГВРФ (50мкг/мл)

- 10мкл біотинізованого гістону в реакційному буфері ПАРП-ГВРФ (1,25мкмоль)

- 10мкл інгібітору в реакційному буфері ПАРП-ГВРФ.

Ці реактиви попередньо витримували 2 хвилини перед початком введення в реакцію

- 10мкл розчину НАД у реакційному буфері ПАРП-ГВРФ (400мкмоль). Час реакції становив 30 хвилин при кімнатній температурі.

Після цього реакцію зупиняли додаванням

- 10мкл інгібітору ПАРП (25мкмоль, $K_i=10$ наномоль) у «проявочному» буфері (100ммоль Tris-HCl, pH - 7,2, 0,2M KF, 0,05% альбуміну бичачої сироватки)

Після цього додавали ще:

- 10мкл розчину ЕДТА (SIGMA, E-7889, 0.5M в H_2O)

- 100мкл сольового розчину XL665 (Packard Instruments) у «проявочному» буфері (15-31, 25наномоль)

- 50мкл криптату антиПАР в «проявочному» буфері (1,6-3,3наномоль).

Після 30 хвилин (до 4 годин) можна було вимірювати. Вимірювання проводили на «іспитовому мікропластинчастому аналізаторі ГВРФ» ("Discovery HTRF Microplate Analyser" (Packard Instruments). Розрахунок величини K_i проводили, як описано при імуноферментативному твердофазному аналізі.

Приклад В: Визначення розчинності у воді.

Обумовлену сполуку розчиняли безпосередньо в заданих об'ємах води і встановлювали в отриманих розчинах pH 5-6 розчином ацетату натрію так, щоб досягалася концентрація активної речовини, що перевіряється. У випадку якщо випробувана речовина не дає водорозчинної солі, її розчиняли в, по можливості, малій кількості диметилсульфоксиду і розбавляли після цього водою (кінцева концентрація в диметилсульфоксиді $\leq 1\%$), після чого ще також установлювали тут величину pH. Сильний інгібітор ПАРП NU 1076 (міжнародна заявка 97/04771) демонструє тут розчинність $<0,01\%$, тоді як приклад 1 згідно з винаходом виявляє розчинність $>0,5\%$.

Кращими інгібіторами ПАРП винаходу є інгібітори прикладів 15,16, 25, 36 і 37.

Приклади

Приклад1 Амід 2-піридин-4-іл-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

а) Етиловий ефір 2-піридин-4-іл-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

1г (5,5ммоль) етилового ефіру 2,3-діамінобензойної кислоти і 0,7мл (11,3ммоль) оцтової кислоти розчиняли в 15мл етанолу. Потім додавали по краплях 0,77г (7,2ммоль) піридин-4-альдегіду, розчиненого в 25мл етанолу, протягом 30хвилин. Після цього безперервно додавали по краплях розчин 1,44г (7,2ммоль) сульфату двовалентної міді в 20мл води. Усе кип'ятили 2 години зі зворотним холодильником. Потім залишали реакційний розчин охолоджуватися при 50°C. Після цього додавали 2,25мл 32%-ної соляної кислоти. Потім обережно додавали по краплях розчин з 2,13г (8,9ммоль) гідрату сульфиду натрію і 25мл води в теплому стані. Усе перемішували ще 10хвилин. Продукт реакції виливали після цього в крижану воду й осад, що утворився, відфільтровували. Фільтрат залишали з водним лужним розчином гідрокарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, висушували і вакуумували. Одержували 1,15г продукту.

б) Гідрозид 2-піридин-4-іл-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

1г (3,7ммоль) продукту 1а розчиняли в 30мл бутанолу. Додавали 6мл гідрозидгідрату і кип'ятили усе зі зворотним холодильником 8годин. Після охолодження реакційний розчин вакуумували. Залишок перемішували з ефіром і відсмоктували, при цьому одержували 0,74г продукту.

в) Амід 2-піридин-4-іл-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

0,7г (2,8ммоль) продукту 16 і 1,5г нікелю Ренея (суспензія у воді) нагрівали в 45мл суміші диметилформамід/вода (2/1) 8годин при 100°C. Після охолодження фільтрували і розбавляли фільтрат водою, при цьому випадав осад, який після цього відсмоктували.

Одержували 0,16г продукту.

Дані ПМР у $DMCO$ δ : 7,4(1H), 7,85(2H), 7,9(1H), 8,2(2H), 8,8(2H) і

9,2(1H)млн.долей.

Приклад 2

Амід 2-піридин-4-іл-бензімідазол-4-карбонової кислоти х 2 метансульфо кислоти. 61мг (0,26ммоль) сполуки з приклада 1 розчиняли в 1мл тетрагідрофурану і додавали 25мг (0,26ммоль) метансульфо кислоти, розчиненої в 5мл води. Потім усе розбавляли водою і сушили виморожуванням. Одержували 58мг продукту.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =2,6(3H), 6,9(1H), 7,1(1H), 7,3-7,5(3H), 7,8(1H), 8,1(1H), 8,8(1H), 9,0(1H) і 9,1(1H)млн.дол.

Приклад 3

Амід 2-(бензімідазол-5-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

а) 2-(бензімідазол-5-іл)-бензімідазол-4-карбонова кислота.

2г (12ммоль) метилового ефіру 2,3-діамінобензойної кислоти і 2г (12ммоль) бензімідазол-5-карбонової кислоти вводили по черзі в 70мл нагрітої до 90°C поліфосфорної кислоти. Потім усе нагрівали 1 годину при 200°C. Після цього охолоджували реакційну суміш при температурі від 50 до 60°C і виливали її обережно в крижану воду. Осад, що випав, відсмоктували і сушили. Одержували 2,7г продукти.

б) Етиловий ефір 2-(бензімідазол-5-іл)-бензімідазол-4- карбонової кислоти.

2,6г (9,3ммоль) продукту 3а перемішували в 100мл етанолу і додавали потім обережно 10мл концентрованої сірчаної кислоти. Усе кип'ятили 1годину зі зворотним холодильником. Потім реакційний розчин обережно виливали в крижану воду. Цей отриманий розчин підлужували водним лужним розчином гідрокарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали, висушували і вакуумували. Одержували 2,7г продукту.

в) Гідразид 2-(бензімідазол-5-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

2,6г (8,5ммоль) продукту 3б піддавали взаємодії аналогічно способу з 1б з гідразингідратом. Одержували 1,4г продукту.

г) Амід 2-(бензімідазол-5-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

1,4г продукту 3в обробляли аналогічно способу з 1в з нікелем Ренея. Одержували 0,65г продукту.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =7,3(1H), 7,7-7,9(5H), 8,2(1H), 8,4(1H), 8,5(1H) і 9,5(1H)млн.дол.

Приклад 4

Амід 2-{1-[2-(-N,N-діетиламіно)-1-етил]бензімідазол-5-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти х 3HCl.

а) Етиловий ефір 1-[2(N,N-діетиламіно)ет-1-іл]бензімідазол-5-карбонової кислоти.

5,4г (28,4ммоль) етилового ефіру бензімідазол-5-карбонової кислоти, 9,8г (56,8ммоль) N(2-хлор-1-етил)-N,N-діетиламіну і 7,9г (56,8ммоль) карбонату калію нагрівали в 100мл диметилформаміду 4години при 100°C. Потім фільтрували, фільтрат вакуумували й осад, що випав, очищали хроматографічно (елюент: етилацетат/ацетон=1/1). Одержували 2,6г суміші ізомерів, у якій поряд із продуктом містився також етиловий ефір 3-[2(N,N-діетиламіно)-1-етил]-бензімідазол-5-карбонової кислоти.

б) 1-[2(N,N-діетиламіно)ет-1-іл] бензімідазол-5-карбонова кислотах2HCl

2,5г (8,6ммоль) продукту 4а розчиняли в 50мл етанолу, додавали 50мл 1М розчину їдкого натру й усе кип'ятили 1годину зі зворотним холодильником. Після охолодження нейтралізували реакційний розчин розведеною соляною кислотою і усе вакуумували. Отриманий таким чином залишок перемішували із сумішшю тетрагідрофурану і метанолу (1/1) і фільтрували. Фільтрат вакуумували, потім розчиняли у воді, додавали два еквіваленти соляної кислоти і сушили виморожуванням. Одержували 3,4г суміші ізомерів.

в) Метилловий ефір 2-аміно-3{1-[2(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл]бензімідазол-5-іл}-амідо-бензойної кислоти.

До 3,3г (9,9ммоль) продукту 4б у 100мл безводного диметилформаміду додавали при кімнатній температурі по черзі 1,6г (9,9ммоль) метилового ефіру 2,3-діамінобензойної кислоти, 0,44г (3,3ммоль) N-гідроксибензотриазолу (ГОВТ) і 6,2мл (44,4ммоль) триетиламіну. Потім додавали при 15°C частинами 1,9г (9,9ммоль) N'-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодііміду (ЕКДІ). Усе перемішували ще 16годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш вакуумували. Залишок розподіляли між водою і етилацетатом. Водну фазу відокремлювали, створювали лужне середовище водним розчином гідрокарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Цю органічну фазу відокремлювали, обробляли активованим вугіллям, фільтрували, висушували і вакуумували. Одержували 1,5г продукту у вигляді суміші ізомерів.

г) Метилловий ефір 2-{1-[2(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл]бензімідазол-5-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

1,5г продукту 4в кип'ятили в 75мл оцтової кислоти 1 годину зі зворотним

холодильником. Потім усе вакуумували. Одержували 2,2г продукти.

д) Гідрозид 2-{1-[2(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл]бензімідазол-5-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

До 2,2г продукту 4г додавали аналогічно способу 1б гідразингідрат. Одержували сировину, яка далі взаємодіяла неочищеною.

є) Амід 2-{1-[2(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл]бензімідазол-5-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти \times 3HCl.

Продукт із 4д обробляли аналогічно способу 1в з нікелем Ренея. Сировину розчиняли потім у теплому ізопропанолі і вводили в реакцію з невеликою кількістю ізопропанольного розчину хлористого водню. При охолодженні викристалізовувався продукт. Одержували 0,98г суміші ізомерів. Дані мас-спектрометрії: $m/e=376(M^+)$.

Приклад 5

Амід 2-{1[2(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл]індол-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

а) 1-(2-N,N-діетиламіно-ет-1-іл)індол-3-альдегід.

До розчину 5г (34,5ммоль) індолу-3-альдегіду в 100мл безводного тетрагідрофурану додавали при 0°C в роздріб 1,1г (45,4ммоль) гідриду натрію (80%-ного). Усе перемішували ще 15 хвилин. Потім додавали по краплях 7,4г (68,9ммоль) N(2-хлор-1-етил)-N,N-діетиламіну, розчиненого в 50мл безводного тетрагідрофурану. Після цього усе перемішували ще 16 годин при кімнатній температурі. Потім до реакційного розчину по краплях (увага, гідрид натрію!) додавали 40мл води і видаляли органічний розчинник у вакуумі. Фазу, що залишилася, розбавляли водою й екстрагували ефіром. Цю органічну фазу промивали 2М соляною кислотою і водою, висушували і вакуумували.

б) Метилловий ефір 2-{1[2(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл]індол-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

1,9г (7,8ммоль) продукту 5а і 1г (6ммоль) метилового ефіру 2,3-діамінобензойної кислоти взаємодіяли аналогічно методиці 1а. Одержували 1,5г продукту.

в) Гідрозид 2-{1[2(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл]індол-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

1,5г продукту 5б піддавали взаємодії аналогічно методиці 1б з гідразингідратом. Одержували 0,39г продукту.

г) Амід 2-{1[2(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл]індол-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

0,35г продукту 5в обробляли аналогічно методиці 1в з нікелем Ренея. Одержували 0,14г продукту.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=1,1(3H)$, $2,8-3,2(6H)$, $4,6(2H)$, $7,2-7,4(3H)$, $7,6-7,9(4H)$, $8,4(2H)$ і $9,6(1H)$ млн.дол.

Приклад 6:

Амід 2-(піразин-2-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти

Розчин 1,68г (7,5ммоль) аміду 2,3-діамінобензойної кислоти і 3,04г (30ммоль) триетиламіну в 50мл диметилформаміду перемішували 1 година при кімнатній температурі. Додавали 0,93г (7,5ммоль) піразин-2-карбонової кислоти і 1,01г (7,5ммоль) N-гідроксибензотриазолу (НОВт). Через 15 хвилин перемішування при кімнатній температурі охолоджували суміш до 0°C. Додавали 1,44г (7,5ммоль) N'-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодііміду (ЕКДІ), і суміш перемішували 16 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш вакуумували. Залишок розподіляли між метиленхлоридом і насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Водну фазу екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію. Після вакуумування отриманий залишок додавали в 50мл крижаної оцтової кислоти і кип'ятили 30 хвилин зі зворотним холодильником. Реакційну суміш вакуумували і залишок перемішували в діетиловому ефірі. Залишок відокремлювали фільтрацією і сушили при 40°C у вакуумі. Одержували 1,11г коричневих кристалів.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=7,42(1H)$, $7,6-7,9(2H)$, $7,95(1H)$, $8,8-8,9(2H)$, $9,2(1H)$, $9,7(1H)$ млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=239(M^+)$.

Аналогічно прикладу 6 одержували приклади 7-11:

Приклад 7:

Амід 2-(хінолін-6-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=7,4(1H)$, $7,55-8,2(4H)$, $8,2-8,3(1H)$, $8,4-8,7(2H)$, $8,8-9,2(2H)$, $9,3$ (шир., $1H$), $13,0$ (шир., $1H$)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=288(M^+)$.

Приклад 8:

Амід 2-{1-[2(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл]пірол-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=0,8-1,0(6H)$, $2,4-2,6(4H)$, $2,7-2,8(2H)$, $4,0-4,1(2H)$, $6,7-$

6,75(1H), 7,1-7,15(1H), 7,5-7,8(3H), 8,0-8,2(2H)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=326(M^+ + H)$.

Приклад 9:

Амід 2-[1-(N,N-диметиламіно)-нафталін-4-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти $\times HCl$.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=2,9(3H)$, $3,0(3H)$, $7,25-7,3(1H)$, $7,4-7,7(2H)$, $7,75(1H)$, $7,8(1H)$, $7,8-7,9(2H)$, $8,2-8,3(2H)$ млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=330(M^+)$.

Приклад 10:

Амід 2-піридин-3-іл-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=7,25(1H)$, $7,5-7,7(3H)$, $7,75(1H)$, $7,8-8,0(2H)$, $7,25-7,3(1H)$, $7,4(1H)$ млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=238(M^+)$.

Приклад 11:

Амід 2-(2-амінометилтіазол-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти $\times HCl$.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=4,0-5,0$ (шир.,NH), $4,75(1H)$, $4,8(1H)$, $7,5(1H)$, $7,8(1H)$, $7,95(1H)$, $9,0$ (шир.)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=273(M^+)$.

Приклад 12:

Амід 2-ізоксазол-5-іл-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

До розчину 0,85г (7,5ммоль) ізоксазол-5-карбонової кислоти і 3,79г (37,5ммоль) триетиламіну в 50мл тетрагідрофурану додавали по краплях розчин 0,81г (7,5ммоль) етилового ефіру хлормурашиної кислоти в 5мл тетрагідрофурану при $-10^\circ C$. Після 1 години перемішування при $-10^\circ C$ додавали 1,68г (7,5ммоль) амід 2,3-діамінобензойної кислоти. Реакційну суміш перемішували 16 годин при кімнатній температурі. Після цього реакційну суміш вакуумували. Залишок розподіляли між метиленхлоридом і насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Водну фазу екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію. Після цього отриманий у вакуумі залишок додавали в 10мл крижаної оцтової кислоти і перемішували 60 хвилин при $100^\circ C$. Продукт реакції вакуумували і залишок розподіляли між етилацетатом і насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і вакуумували. Залишок додавали в ізопропанол, і осаджений петролейним ефіром осад фільтрували, промивали петролейним ефіром і сушили у вакуумі при $35^\circ C$. Одержували 120мг жовтих кристалів.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=7,3(1H)$, $7,45-7,5(1H)$, $7,75-8,0(3H)$, $8,8(1H)$, $9,1(1H)$ млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=228(M^+)$.

Приклад 13:

Амід 2-{2-[2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл-аміно]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти $\times 2HCl$.

а) ЕТИЛОВИЙ ефір 2-[2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл-аміно]-нікотинової кислоти $\times 2$ щавлевої кислоти.

Суміш 1,86г (0,01моль) етилового ефіру 2-хлорнікотинової кислоти, 1,16г (0,01моль) 1-(N,N-діетиламіно)-2-аміноетану, 2,76г (0,02моль) карбонату калію і на кінчику шпателя 18-краун-6 перемішували в 50мл диметилформаміду 6 годин при $120^\circ C$. Після відокремлення твердих речовин реакційну суміш вакуумували. Залишок додавали в етилацетат. Органічну фазу промивали водою, сушили над сульфатом магнію і вакуумували. Світло-коричневе масло додавали в ізопропанол і осаджували щавлевою кислотою оксалат. Після відокремлення і сушіння у вакуумі одержували 2,2г білих кристалів.

б) 2-[2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл-аміно]-нікотинова кислота.

1,15г (4,33ммоль) вільної основи продукту 13а поміщали в 100мл метанолу і додавали 100мл 2М розчину їдкого натру. Реакційну суміш перемішували 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш вакуумували і до водного залишку додавали 100мл 2М соляної кислоти. Після вакуумування одержували 12,47г суміші з продукту і $NaCl$.

в) Амід 2-{2-[2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл-аміно]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти $\times 2HCl$.

0,84г (3,75ммоль) амід 2,3-діамінобензойної кислоти перемішували в 35мл піридину 5 хвилин, потім додавали 0,89г (3,75ммоль) продукту 13б. Реакційну суміш перемішували 5 хвилин і охолоджували до $0^\circ C$. Після додавання 0,72г (3,75ммоль) N'-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодііміду (ЕКДІ) реакційну суміш перемішували 1 година при $0^\circ C$ і потім 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш вакуумували і потім двічі відганяли у вакуумі з толуолом. Залишок розподіляли між водою і етилацетатом. Водну фазу підлужували 1М розчином їдкого натру, насичували твердим хлористим натрієм і екстрагували цілком метиленхлоридом. Органічну фазу сушили сульфатом магнію і вакуумували. Залишок розчиняли в 2мл

крижаної оцтової кислоти і перемішували 1 година при 100°C. Після вакуумування розчиняли залишок у метиленхлориді й осаджували ефірним розчином хлористого водню гідрохлорид. Його відокремлювали фільтрацією, промивали діетиловим ефіром і сушили у вакуумі при 35°C. Одержували 0,52г жовтого порошку.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =1,1-1,3(6H), 3,1-3,3(4H), 3,35-3,5(2H), 4,0-4,15(2H), 7,0-7,1(1H), 7,4-7,5(1H), 7,8-7,95(2H), 8,2-8,3(1H), 8,4(1H), 8,7(1H), 10,6(1H)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=353(M^++H)$.

Приклад 14:

Амід 2-(2-{[2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл]-метиламіно}-піридин-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти \times 2HCl.

Синтез проводили аналогічно прикладу 13.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =1,25(6H), 2,6(3H), 3,1-3,25(4H), 3,3-3,45(2H), 3,8-3,9(2H), 7,0-7,1(1H), 7,45-7,55(1H), 7,8(1H), 7,95-8,05(2H), 8,15-8,2(1H), 8,4-8,45(1H), 8,8(шир., 1H), 10,55(шир., 1H)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=367(M^++H)$.

Приклад 15:

Амід 2-(6-{[2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл]-метиламіно}-піридин-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти \times 2HCl.

Синтез проводили аналогічно прикладу 13.

Дані ПМР (метанол- O_4): δ =1,45(6H), 3,25(3H), 3,3-3,5(6H), 4,2(2H), 7,1(1H), 7,7(1H),

7,95(1H), 8,05(1H), 8,35(1H), 8,7(1H)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=367(M^++H)$.

Приклад 16:

Амід 2-[6-(4-пропілпіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 13.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =0,95(3H), 1,7-1,8(2H), 2,7-2,8(2H), 3,0-3,2(6H), 4,5-4,65(2H), 7,15-7,25(1H), 7,4(1H), 7,75-7,95(2H), 8,45(1H), 9,05(1H), 10,95(шир., 1H)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=365(M^++H)$.

Приклад 17:

Амід 2-(2-[3-(N,N-діетиламіно)-проп-1-іл-аміно]піридин-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти \times 2HCl.

Синтез проводили аналогічно прикладу 13.

Дані ПМР (метанол- O_4): δ =1,2(6H), 2,0-2,1(2H), 2,85-3,0(6H), 3,6-3,7(2H), 7,7-7,8(1H), 7,3-7,4(1H), 8,1-8,2(2H), 7,75(1H), 7,9(1H)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=367(M^++H)$.

Приклад 18:

Амід 2-(3-амінотіофен-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти \times HCl.

а) 4-трет-бутилоксикарбоніламіно-тіофен-3-карбонова кислота.

2,76г (0,022моль) етилового ефіру 4-амінотіофен-3-карбонової кислоти і 4,81г (0,022моль) ди-трет-бутилдикарбонату перемішували з 4-N,N-диметиламінопіридином на кінчику шпателя в 100мл тетрагідрофурану 8 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, тричі промивали 5% розчином лимонної кислоти. Після сушіння сульфатом магнію органічну фазу вакуумували. Залишок розчиняли в 100мл етанолу, додавали 100мл 2М розчину їдкого натру і суміш перемішували 16 годин при кімнатній температурі. Після вакуумування додавали до водного залишку 100 мл 2М соляної кислоти. Осад відокремлювали фільтрацією і промивали водою і сушили у вакуумі при 40°C. Залишок розмішували з етилацетатом. Після фільтрації фільтрат вакуумували. Одержували 0,85г жовтого порошку.

б) Амід 2-(3-амінотіофен-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти \times HCl.

До розчину 0,78г (3,21ммоль) продукту 18а і 1,67г (16,05ммоль) триетиламіну в 25мл метиленхлориду при -10°C додавали по краплях розчин 0,35г (3,21ммоль) етилового ефіру хлормурашиної кислоти в 5мл метиленхлориду. Після 1 години перемішування при -10°C додавали 0,72г (3,21ммоль) амід 2,3-діамінобензойної кислоти. Реакційну суміш перемішували 16 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш вакуумували. Залишок розподіляли між метиленхлоридом і насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Водну фазу екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні фази сушили сульфатом магнію. Після вакуумування отриманий залишок розчиняли в 10мл крижаної оцтової кислоти і перемішували 30 хвилин при 100°C. Продукт реакції вакуумували і залишок додавали в невелику кількість етилацетату. Осаджений н-пентаном осад фільтрували і додавали в 5мл метиленхлориду. Після додавання 5мл 4М розчину HCl у діоксані суміш перемішували 16 годин при кімнатній температурі. Кристали, що випали в осад, фільтрували, промивали метиленхлоридом і діетиловим ефіром і при 35°C сушили у вакуумі. Одержували 30мг кристалів охряного забарвлення.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =7,3-7,4(1H), 7,7-7,8(2H), 7,85-7,9(1H), 8,6(1H), 8,75(1H)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: m/e =258(M^+).

Приклад 19:

Амід 2-{2-[2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл-окси]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти \times HCl.

а) Етиловий ефір 2-[2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл-окси]-нікотинової кислоти \times 2 щавлевої кислоти.

1,05г (6,28ммоль) етилового ефіру 2-гидроксинікотинової кислоти, 1,64г (6,28ммоль) 2-бром-N,N-діетилетиленаміну \times HBr, 1,74г карбонату калію і на кінчику шпателя 18-краун-6 перемішували в 25мл диметилформаміду 16 годин при кімнатній температурі. Потім відокремлювали тверді частки, фільтрат вакуумували. Залишок розподіляли між водою і етилацетатом. Органічну фазу сушили сульфатом магнію і вакуумували. Залишок додавали в ізопропанол і осаджували щавлевою кислотою оксалат. Його сушили після відокремлення при 40°C у вакуумі. Одержували 2,2г білих кристалів.

б) 2-(2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл-окси)-нікотинова кислота.

Аналогічно прикладу 13б перетворювали 0,87г (3,27ммоль) продукту 21а. Одержували 3,54г суміші з продукту 18б і NaCl.

в) Амід 2-{2-[2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл-окси]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти \times HCl.

Аналогічно прикладу 13в взаємодіяли 1,68г (7,5ммоль) амід 2,3-діамінобензойної кислоти і 1,79г (7,5ммоль) продукту 21б. Одержували 390мг порошку охряного забарвлення.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =1,2-1,3(6H), 3,2-3,3(4H), 3,4-3,5(2H), 4,5-4,6(2H), 6,7-6,8(1H), 7,4-7,5(1H), 7,8(1H), 7,9-8,1(2H), 8,3-8,4(1H), 8,7(шир.,1H), 8,9-9,0(1H), 10,8(шир.,1H)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: m/e =353(M^+).

Приклад 20:

Амід 2-(1-фенілсульфоніл)-пірол-3-іл-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

а) 1-фенілсульфоніл-пірол-3-карбальдегід.

Розчин 5,91г (0,037моль) 2,5-диметокси-тетрагідрофуран-3-карбальдегіду, 5,80г (0,037моль) фенілсульфонаміду і на кінчику шпателя 4-толуолсульфо кислоти кип'ятили зі зворотним холодильником у 50мл толуолу з відокремленням води до припинення відокремлення води. Реакційну суміш промивали тричі водою. Органічну фазу сушили сульфатом магнію з додаванням активованого вугілля і силікагелю і вакуумували. Одержували 7,68г коричневої смоли.

б) Амід 2-(1-фенілсульфоніл)-пірол-3-іл-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

До розчину 0,84г (15ммоль) порошку гідроксиду калію в 100мл етанолу додавали 1,68г (7,5ммоль) амід 2,3-діамінобензойної кислоти. Після 5 хвилин перемішування швидко додавали по краплях 1,35г (22,5ммоль) крижаної оцтової кислоти і протягом 30 хвилин розчиняли продукт 20а у 20мл етанолу. Потім швидко додавали по краплях теплий розчин 2,49г (12,5ммоль) ацетату двовалентної міді в 20мл води. Реакційну суміш кип'ятили 2 години зі зворотним холодильником. Потім відокремлювали тверді компоненти фільтрацією. Залишок розподіляли між метиленхлоридом і водою. Суміш підлужували аміачною водою. Водну фазу екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні фази сушили сульфатом магнію і вакуумували. Одержували 0,82г жовтих кристалів.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =7,05(1H), 7,3-7,35(1H), 7,55-7,65(2H), 7,65-7,75(5H), 7,8-7,9(2H), 8,0-8,1(2H), 8,2(1H), 9,3(1H)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: m/e =366(M^+).

Приклад 21:

Амід 2-пірол-3-іл-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Суміш з 0,5г (1,36ммоль) продукту 20б і 0,75г карбонату калію в 25мл метанолу і 10мл води нагрівали 2 години зі зворотним холодильником. Потім реакційну суміш вакуумували. Залишок розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію й екстрагували багаторазово етилацетатом. Після сушіння сульфатом магнію вакуумували. Залишок розчиняли в невеликій кількості суміші етилацетат/тетрагідрофуран, продукт осаджували н-пентаном. Його виділяли фільтрацією і сушили при 30°C у вакуумі. Одержували 80мг жовтих кристалів.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =6,75(1H), 6,9(1H), 7,2-7,3(1H), 7,5-7,7(2H), 7,7-7,8(2H), 9,4

(шир.,1H), 11,3(шир.,1H)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: m/e =226(M^+ +H).

Приклад 22:

Амід 2-(2-метил-імідазо[1,5-а]піридин-8-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 20б.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =2,7(3H), 5,8(шир.,NH), 7,0-7,4(5H), 8,4(1H), 8,55(1H),

10,9(1H)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=291(M^+)$.

Приклад 23:

Амід 2-(піразол-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

0,56г (5ммоль) 4-піразолкарбонової кислоти перемішували з 0,81г (5ммоль) карбонілдіімідазолу в 20мл диметилформаміду 2 години при кімнатній температурі. Додавали 1,12г (5ммоль) амід 2,3-діамінобензойної кислоти в 10мл піридину. Реакційну суміш перемішували 2 години при 50°C. Після цього реакційну суміш вакуумували і залишок перемішували з водою. Осад, що випав, відфільтровували, сушили при 40°C у вакуумі і після цього перемішували в 10мл крижаної оцтової кислоти при 100°C. Після вакуумування залишок перемішували з насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Після фільтрації фільтрат багаторазово вакуумували з толуолом. Залишок розмішували з тетрагідрофураном. Після вакуумування одержували 150мг жовтого порошку.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=7,2(1H)$, $7,55-7,7(3H)$, $7,75(1H)$, $8,4(2H)$, $9,3(шир., 1H)$ млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=291(M^+)$.

Приклад 24:

Амід 2-{2-[3-(N,N-діетиламіно)-проп-1-іл-аміно]-піридин-4-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

а) Трет-бутиловий ефір 2-[3-(N,N-діетиламіно)-проп-1-іл-аміно]-ізонікотинової кислоти.

1,02г (4,77ммоль) трет-бутилового ефіру 2-хлорізонікотинової кислоти, 5мл 3-діетиламіно-1-пропіламіну, 0,66г (4,77ммоль) карбонату калію, на кінчику шпателя порошку Si і на кінчику шпателя 18-краун-6 кип'ятили 4 години зі зворотним холодильником. Тонкошаровою хроматографією реакційної суміші (толуол/тетрагідрофуран/метанол, 4/1/1+2,5%триетиламіну) одержували 0,69г світло-коричневого масла.

б) 2-[3-(N,N-діетиламіно)-проп-1-іл-аміно]-ізонікотинова кислота \times HCl.

Розчин 0,5г (1,63ммоль) продукту 24а у 7,5мл діоксану і 7,5мл 2М соляної кислоти перемішували 1 годину при 100°C. Після вакуумування реакційної суміші і сушіння залишку у вакуумі при 50°C одержували 0,43г бежевих кристалів.

в) Амід 2-{2-[3-(N,N-діетиламіно)-проп-1-іл-аміно]-піридин-4-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

0,36г (1,25ммоль) продукту 24б поміщали в 10мл суміші з диметилформаміду і піридину (1:1) і перемішували 15 хвилин. Після додавання 0,21г (1,31ммоль) карбонілдіімідазолу реакційну суміш перемішували 1 година при кімнатній температурі. Після цього додавали розчин 0,28г (1,25ммоль) амід 2,3-діамінобензойної кислоти в 5мл суміші диметилформамід/піридин. Реакційну суміш перемішували 2 години при 50°C. Після вакуумування реакційної суміші розподіляли залишок між етилацетатом і насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу відокремлювали, сушили сульфатом магнію і вакуумували. Залишок перемішували в 20мл крижаної оцтової кислоти 1 година при 100°C. Після вакуумування реакційної суміші залишок очищали тонкошаровою хроматографією (толуол/тетрагідрофуран/метанол, 4/1/1+2,5%триетиламіну). Виділений таким чином продукт розчиняли в невеликій кількості ацетону. Отриманий за допомогою діетилового ефіру осад відокремлювали і сушили у вакуумі при 40°C. Одержували 0,22г жовтого порошку.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=1,15-1,25(6H)$, $1,9-2,05(2H)$, $3,0-3,2(8H)$, $7,1(1H)$, $7,3-7,35(2H)$, $7,8(1H)$, $7,9(1H)$, $7,95(1H)$, $8,2(1H)$, $9,3(1H)$, $14,0(1H)$ млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=366(M^+)$.

Приклад 25:

Амід 2-(2-{[2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл]-метиламіно}-піридин-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти \times 1/2 фумарової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 24.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=1,2-1,35(6H)$, $3,2(3H)$, $3,2-3,5(4H)$, $3,95-4,05(4H)$, $6,65(2H)$, $7,4(1H)$, $7,5(2H)$, $7,6(1H)$, $7,75-7,85(2H)$, $7,9(1H)$, $8,3(1H)$, $9,25(1H)$, $14,0(1H)$ млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=366(M^+)$.

Приклад 26:

Амід 2-{2-[2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл-аміно]-піридин-4-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти \times 2HCl.

Синтез проводили аналогічно прикладу 24.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=1,0-1,05(6H)$, $3,3-3,45(4H)$, $3,9-4,1(4H)$, $6,65(1H)$, $7,25-7,4(2H)$, $7,5(1H)$, $7,55-7,65(2H)$, $7,75(1H)$, $7,85(1H)$, $7,9-8,0(1H)$, $8,05(1H)$, $8,1-8,25(2H)$, $9,0(1H)$, $10,55(шир., 1H)$ млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=353(M^++H)$.

Приклад 27:

Амід 2-{2-[2-(піролідин-1-іл)-ет-1-іл-аміно]-піридин-4-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 24.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =1,7-1,8(4H), 2,55-2,7(4H), 2,75(2H), 3,5(2H), 6,9(1H), 7,25(1H), 7,3-7,45(2H), 7,75(1H), 7,85-7,95(2H), 8,15(1H), 9,25(1H)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=351(M^+)$.

Приклад 28:

Амід 2-{2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)-проп-1-іл-аміно]-піридин-4-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти \times 2 фумарової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 24.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =2,7-2,85(2H), 2,45-2,8(13H), 3,25-3,4(2H), 6,6(4H), 6,95(шир.,1H), 7,25(1H), 7,3(1H), 7,4(1H), 7,8(1H), 7,85-7,95(2H), 8,15(1H), 9,25(шир.,1H), 13,8(шир.,1H)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=394(M^+ + H)$.

Приклад 29:

Амід 2-{6-[2-(піролідин-1-іл)-ет-1-іл-аміно]-піридин-2-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 24.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =1,65-1,8(4H), 2,5-2,6(4H), 2,65-2,75(2H), 3,55-3,7(2H), 6,65-6,75(2H), 7,35(1H), 7,5-7,6(2H), 7,75-7,85(2H), 7,9(1H), 9,3(шир.,1H)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=351(M^+ + H)$.

Приклад 30:

Амід 2-{6-[3-(N,N-діетиламіно)-проп-1-іл-аміно]-піридин-2-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 24.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=367(M^+ + H)$.

Приклад 31:

Амід 2-{6-[2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл-аміно]-піридин-2-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти \times 1/2 фумарової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 24.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =0,95-1,1(6H), 2,65-2,8(6H), 3,55-3,7(2H), 6,55(1H), 6,7(1H), 7,3(1H), 7,5-7,6(2H), 7,7-7,8(2H), 7,9(1H), 9,3(шир.,1H)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=353(M^+ + H)$.

Приклад 32:

Амід 2-{6-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)-проп-1-іл-аміно]-піридин-2-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 24.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=394(M^+ + H)$.

Приклад 33:

Амід 2-{6-[2-[(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл]-метиламіно]-піридин-2-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти \times 3 фумарової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 24.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =1,05-1,2(6H), 3,0-3,1(6H), 3,15(3H), 4,0-4,15(2H), 6,6(6H), 6,75-6,85(2H), 7,05(шир.,1H), 7,35(1H), 7,65-7,8(4H), 7,9(1H), 8,2(шир.,1H), 9,3(шир.,1H)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=367(M^+ + H)$.

Приклад 34:

Амід 2-[6-(4-фенілпіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти \times 2HCl.

а) Етиловий ефір 6-(4-фенілпіперазин-1-іл)-нікотинової кислоти.

Суміш з 3,72г (0,02моль) етилового ефіру 6-хлорнікотинової кислоти і 6,44г (0,04моль) N-фенілпіперазину перемішували 1 година при 100°C. Реакційну суміш вакуумували. Залишок розмішували з ізопропанолом. Одержували 7,8г жовтої твердої речовини.

б) 6-(4-фенілпіперазин-1-іл)-нікотинова кислота.

Аналогічно прикладу 13б одержували 2,8г продукти 34б.

в) Амід 2-[6-(4-фенілпіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Аналогічно прикладу 24в піддавали взаємодії 2,27г (0,008моль) продукту 34б і 1,79г (0,008моль) аміду 2,3-діамінобензойної кислоти. Одержували 0,25г коричневої твердої речовини.

Дані ПМР (метанол- D_4): δ =3,85-3,95(4H), 4,35-4,45(4H), 7,35(1H), 7,55-7,7(4H), 7,75-7,85(2H), 7,95(1H), 8,05(1H), 8,2(1H), 9,05(1H)млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=399(M^+ + H)$.

Приклад 35:

Амід 2-[6-(4-бензилпіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової

кислоти $\times 2\text{HCl}$.

Синтез проводили аналогічно прикладу 34.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=3,0-3,2(3\text{H})$, $3,3-3,45(2\text{H})$, $3,5-3,6(2\text{H})$, $4,4(2\text{H})$, $4,55-4,7(2\text{H})$, $7,2(1\text{H})$, $7,4-7,5(4\text{H})$, $7,7(2\text{H})$, $7,75(1\text{H})$, $7,8(1\text{H})$, $7,85(1\text{H})$, $8,5(1\text{H})$, $8,8(\text{шир.}, 1\text{H})$, $9,1(1\text{H})$, $10,4(\text{шир.}, 1\text{H})$ млн. дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=412(\text{M}^+)$.

Приклад 36:

Амід 2-[6-(4-трет-бутилпіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 34.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=1,4(9\text{H})$, $3,0-3,2(2\text{H})$, $3,45-3,7(4\text{H})$, $4,5-4,7(2\text{H})$, $7,15(1\text{H})$, $7,3(1\text{H})$, $7,7-7,75(2\text{H})$, $7,8(1\text{H})$, $8,45(1\text{H})$, $9,05(1\text{H})$, $9,3(1\text{H})$, $10,7(\text{шир.}, 1\text{H})$ млн. дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=379(\text{M}^++\text{H})$.

Приклад 37:

Амід 2-[6-(4-н-бутил)піперазин-1-іл]-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти $\times \text{HCl}$.

Синтез проводили аналогічно прикладу 34.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=0,9-1,0(3\text{H})$, $1,35(2\text{H})$, $1,75(2\text{H})$, $3,0-3,2(4\text{H})$, $3,5-3,7(4\text{H})$, $4,5-4,7(2\text{H})$, $7,25(1\text{H})$, $7,55(1\text{H})$, $7,8-8,0(3\text{H})$, $8,5-8,7(2\text{H})$, $9,15(1\text{H})$, $11,4(\text{шир.}, 1\text{H})$ млн. дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=378(\text{M}^+)$.

Приклад 38:

Амід 2-[6-(піперидин-1-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 34.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=322(\text{M}^++\text{H})$.

Приклад 39:

Амід 2-[6-(піролідин-1-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 34.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=308(\text{M}^++\text{H})$.

Приклад 40:

Амід 2-[6-[2-(піролідин-1-іл)-ет-1-іл-аміно]-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 34.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=351=(\text{M}^++\text{H})$.

Приклад 41:

Амід 2-[6-(піперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 34.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=323(\text{M}^++\text{H})$.

Приклад 42:

Амід 2-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 34.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=337(\text{M}^++\text{H})$.

Приклад 43:

Амід 2-[6-(4-етилпіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 34.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=351(\text{M}^++\text{H})$.

Приклад 44:

Амід 2-[6-[2-(піперидин-1-іл)-ет-1-іл-аміно]піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 34.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=365(\text{M}^++\text{H})$.

Приклад 45:

Амід 2-[6-[3-(N,N-диметиламіно)-проп-1-іл-аміно]-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 34.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=367(\text{M}^++\text{H})$.

Приклад 46:

Амід 2-[6-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)-проп-1-іл-аміно]-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 34.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=394(\text{M}^++\text{H})$.

Приклад 47:

Амід 2-[6-[2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл-аміно]-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 34.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=353(M^+ + H)$.

Приклад 48:

Амід 2-{6-[2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл-окси]-піридин-2-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти × фумарова кислота.

а) Трет.-бутиловий ефір 6-[2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл-окси]-піколінової кислоти.

Брали 1,03г (8,82ммоль) 2-діетиламіноетанолу в 25мл диметилформаміду. При кімнатній температурі додавали 0,22г (9,26ммоль) гідриду натрію (60%-на суспензія у вазеліновому маслі). Після 30 хвилин перемішування при кімнатній температурі додавали по краплях розчин 2,03г (8,882ммоль) трет.-бутилового ефіру 6-бром-піколінової кислоти в 20мл диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували 16 годин при кімнатній температурі. Після розкладання надлишку гідриду натрію водою реакційну суміш вакуумували. Залишок очищали тонкошаровою хроматографією (толуол/тетрагідрофуран/метанол, 4/1/1 + 2,5% триетиламіну). Одержували 0,67г світло-коричневого масла.

б) Розчин 0,55г (2,07ммоль) продукту 42а у 7,5мл діоксану і 7,5мл 2М соляної кислоти перемішували 3 години при 100°C. Після вакуумування реакційної суміші і сушіння залишку у вакуумі при 50°C одержували 0,58г жовтої смоли.

в) Амід 2-{6-[2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл-окси]-піридин-2-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти × фумарова кислота.

Аналогічно прикладу 24в піддавали взаємодії 0,49г (1,78ммоль) продукту 42б і 0,40г

(1,78ммоль) аміду 2,3-діамінобензойної кислоти. Залишок додавали в ізопропанол і фумаровою кислотою осаджували фумарат. Одержували 40мг жовтого порошку.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=1,1-1,3(6H)$, $3,1-3,25(4H)$, $3,4-3,5(2H)$, $4,85-5,0(2H)$, $7,05(1H)$, $7,4(1H)$, $7,8-8,0(4H)$, $8,1(1H)$, $9,3(шир., 1H)$, $13,5(шир., 1H)$ млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=354(M^+ + H)$.

Приклад 49:

Амід 2-{6-[[2-(піперидин-1-іл)-ет-1-іл]-окси]-піридин-2-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

а) Етиловий ефір 6-[[2-(піперидин-1-іл)-ет-1-іл]-окси]-піколінової кислоти × HCl.

Суміш 1,50г (9ммоль) етилового ефіру 6-гідроксипіколінової кислоти, 1,33г (9ммоль) 2-хлоретилпіперидину, 2,49г (18ммоль) карбонату калію і на кінчику шпателя 18-краун-6 перемішували в 25мл диметилформаміду 6 годин при 120°C. Після відокремлення твердої речовини реакційну суміш вакуумували. Залишок додавали в етилацетат і додавали до помутніння 1М ефірний розчин соляної кислоти. Діетиловим ефіром осаджували гідрохлорид. Після фільтрування і промивання тетрагідрофураном залишок сушили при 35°C у вакуумі. Одержували 1,97г білих кристалів.

б) 6-[[2-(піперидин-1-іл)-ет-1-іл]-окси]-піколінова кислота.

1,77г (5,62ммоль) продукту 43а перемішували в 25мл етанолу з 25мл 2М розчину їдкого натру при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали 25мл 2М соляної кислоти і після цього вакуумували. Залишок екстрагували диметилформамідом і фільтрат вакуумували. До залишку додавали невелику кількість етанолу й осаджували продукт діетиловим ефіром. Одержували 1,13г бежевого порошку.

в) Амід 2-{6-[[2-(піперидин-1-іл)-ет-1-іл]-окси]-піридин-2-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти × 1/2 фумарової кислоти.

Аналогічно прикладу 24в піддавали взаємодії 1,08г (4,31ммоль) продукту 43б і 0,97г (4,31ммоль) аміду 2,3-діамінобензойної кислоти. Очищення проводили методом тонкошарової хроматографії (толуол/тетрагідрофуран/метанол, 4/1/1+2,5% триетиламіну). Отриманий таким чином вихідний матеріал додавали в ізопропанол і осаджували фумаровою кислотою геміфумарат. Одержували 0,71г бежевих кристалів.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=1,35-1,45(2H)$, $1,45-1,6(4H)$, $1,55-1,75(4H)$, $1,85-1,95(2H)$, $4,6-4,75(2H)$, $6,6(1H)$, $7,0(1H)$, $7,4(1H)$, $7,8-7,95(4H)$, $8,05(1H)$, $9,3(1H)$ млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=366(M^+ + H)$.

Приклад 50:

Амід 2-{6-[[3-(N-бензил-,N-метиламіно)-проп-1-іл]-окси]-піридин-2-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 49.

Дані ПМР у ДМСО D_6 : $\delta=2,3-2,4(2H)$, $2,7(3H)$, $4,3-4,5(4H)$, $4,6-4,7(2H)$, $7,0(1H)$, $7,35-$

$7,45(4H)$, $7,55-7,65(2H)$, $7,8-8,0(4H)$, $8,1-8,15(1H)$, $9,1(1H)$, $11,0(1H)$ млн.дол.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=416(M^+ + H)$.

Приклад 51:

Амід 2-{6-[[3-(N,N-діетиламіно)-проп-1-іл]-окси]-піридин-2-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Синтез проводили аналогічно прикладу 49.
Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =1,2-1,3(6H), 2,15-2,25(2H), 3,1-3,4(6H), 4,6-4,7(2H), 7,0(1H), 7,4(1H), 7,8-8,0(4H), 8,1(1H), 9,2(1H), 10,0(шир., 1H)млн.дол.
Дані мас-спектрометрії: m/e =368(M^+ +H).
Приклад 52:
Амід 2-(6-([3-(4-метилпіперазин-1-іл)-проп-1-іл]-окси)-піридин-2-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти × 2 фумарової кислоти.
Синтез проводили аналогічно прикладу 49.
Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =1,9-2,0(2H), 2,25(3H), 3,3-3,6(10H), 4,5-4,6(2H), 6,6(4H), 7,0(1H), 7,45(1H), 7,8(1H), 7,9-7,95(2H), 8,0(1H), 9,3(1H)млн.дол.
Дані мас-спектрометрії: m/e =395(M^+ +H).
Приклад 53:
Амід 2-(6-([3-(N,N-діетиламіно)-проп-1-іл]-окси)-піридин-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти × HCl.
Синтез проводили аналогічно прикладу 49.
Дані ПМР у ДМСО D_6 : δ =1,2-1,3(6H), 2,1-2,25(2H), 3,1-3,25(6H), 4,4-4,5(2H), 7,1(1H), 7,4(1H), 7,7-7,8(2H), 7,9(1H), 8,6(1H), 9,05(1H), 9,1(1H), 10,3(1H)млн.дол.
Дані мас-спектрометрії: m/e =367(M^+ +H).
Приклад 54:
Амід 2-(6-(бензилокси)-піридин-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
Синтез проводили аналогічно прикладу 49.
Дані мас-спектрометрії: m/e =345(M^+ +H).
Приклад 55:
Амід 2-(6-([3-(N-бензил-,N-метиламіно)-проп-1-іл]-окси)-піридин-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
Синтез проводили аналогічно прикладу 49.
Дані мас-спектрометрії: m/e =416(M^+ +H).
Приклад 56:
Амід 2-(6-([3-(4-метилпіперазин-1-іл)-проп-1-іл]-окси)-піридин-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
Синтез проводили аналогічно прикладу 49.
Дані мас-спектрометрії: m/e =395(M^+ +H).
Приклад 57:
Амід 2-(6-([2-піперидин-ет-1-іл]-окси)-піридин-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
Синтез проводили аналогічно прикладу 49.
Дані мас-спектрометрії: m/e =366(M^+ +H).
Приклад 58:
Амід 2-(6-([2-(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл]-окси)-піридин-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
Синтез проводили аналогічно прикладу 49.
Дані мас-спектрометрії: m/e =254(M^+ +H).
Приклад 59:
Амід 2-[6-(4-бензиламінофенілокси)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
Синтез проводили аналогічно прикладу 49.
Дані мас-спектрометрії: m/e =436(M^+ +H).
По наступному загальному зразку проводили синтез прикладів 60-133 автоматизованим паралельним синтезом:
Альдегід (0,2ммоль) і амід 2,3-діамінобензойної кислоти (0,2ммоль) поміщали разом з $Na_2S_2O_5$ (0,26ммоль) у 5мл диметилформаміду і перемішували 2 години при 140°C. Після видалення розчинника у вакуумі залишок додавали в хлористий метилен і промивали водою і 1N водною HCl. Водну фазу з HCl нейтралізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію й екстрагували хлористим метиленом. Органічну фазу вакуумували і вихідний матеріал потім очищали хроматографічно.
Приклад 60:
Амід 2-[2-(4-метилфеніл)-оксазол-4-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
Дані мас-спектрометрії: m/e =319(M^+ +H).
Приклад 61:
Амід 2-[1-(4-фторфеніл)-5-метил-піразол-4-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
Дані мас-спектрометрії: m/e =336(M^+ +H).
Приклад 62:
Амід 2-[1-(4-хлорфеніл)-піразол-5-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
Дані мас-спектрометрії: m/e =339(M^+ +H).
Приклад 63:
Амід 2-[2-(4-хлорфеніл)-оксазол-4-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=340(M^+ + H)$.
 Приклад 64:
 Амід 2-(3-пропілізоксазол-5-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=271(M^+ + H)$.
 Приклад 65:
 Амід 2-(3-етилілоксикарбонілпіразол-5-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=300(M^+ + H)$.
 Приклад 66:
 Амід 2-[1-(4-бромфеніл)-пірол-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=382(M^+ + H)$.
 Приклад 67:
 Амід 2-[(5-ацетиліоксиметил)фуран-2-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=300(M^+ + H)$.
 Приклад 68:
 Амід 2-(N-метиліндол-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=291(M^+ + H)$.
 Приклад 69:
 Амід 2-пірол-2-іл-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=227(M^+ + H)$.
 Приклад 70:
 Амід 2-(2-метил-5-нітроіндол-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=338(M^+ + H)$.
 Приклад 71:
 Амід 2-(N-ацетиліндол-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=319(M^+ + H)$.
 Приклад 72:
 Амід 2-(5-хлоріндол-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=311(M^+ + H)$.
 Приклад 73:
 Амід 2-[1-(4-метоксифеніл)-пірол-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=333(M^+ + H)$.
 Приклад 74:
 Амід 2-(1,2,5-триметилпірол-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=269(M^+ + H)$.
 Приклад 75:
 Амід 2-(2-метиліндол-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=291(M^+ + H)$.
 Приклад 76:
 Амід 2-(3-фенілпіразол-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=304(M^+ + H)$.
 Приклад 77:
 Амід 2-(6-метоксикарбоніліндол-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=335(M^+ + H)$.
 Приклад 78:
 Амід 2-(2-етилімідазол-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=255(M^+ + H)$.
 Приклад 79:
 Амід 2-[4-(2,6-дифторфеніл-1-карбоніл)-1-метилпірол-2-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=381(M^+ + H)$.
 Приклад 80:
 Амід 2-[4-(4-фторфеніл-1-карбоніл)-1-метилпірол-2-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=363(M^+ + H)$.
 Приклад 81:
 Амід 2-[1-метил-4-(феніл-1-карбоніл)-пірол-2-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=345(M^+ + H)$.
 Приклад 82:
 Амід 2-[1-(4-хлорфеніл)-пірол-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=338(M^+ + H)$.
 Приклад 83:
 Амід 2-[2-(2,4-дихлорфеніл)-оксазол-4-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
 Дані мас-спектрометрії: $m/e=374(M^+ + H)$.
 Приклад 84:
 Амід 2-[1-(2,4-дихлорфеніл)-5-метилпіразол-4-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=387(M^+ + H)$.

Приклад 85:

Амід 2-(2,5-дибромтіофен-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=402(M^+ + H)$.

Приклад 86:

Амід 2-(2-фенілоксазол-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=305(M^+ + H)$.

Приклад 87:

Амід 2-(3-гідрокси-5-гідроксиетил-2-метилпіридин-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=299(M^+ + H)$.

Приклад 88:

Амід 2-[1-(2,4-трихлорфеніл)-пірол-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=407(M^+ + H)$.

Приклад 89:

Амід 2-(індол-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=277(M^+ + H)$.

Приклад 90:

Амід 2-[1-(4-хлор-2-нітрофеніл)-пірол-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=385(M^+ + H)$.

Приклад 91:

Амід 2-(6-метилпіридин-2-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=253(M^+ + H)$.

Приклад 92:

Амід 2-[1-(бензиламінокарбонілметил)-пірол-2-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=374(M^+ + H)$.

Приклад 93:

Амід 2-[4-метил-5-(4-трифторметилфеніл)-ізоксазол-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=387(M^+ + H)$.

Приклад 94:

Амід 2-(1-фенілпіразол-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=304(M^+ + H)$.

Приклад 95:

Амід 2-[1-(4-хлорфеніл)-піразол-4-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=339(M^+ + H)$.

Приклад 96:

Амід 2-(5-метил-1-фенілпіразол-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=318(M^+ + H)$.

Приклад 97:

Амід 2-[1-(3-ціано-4-метоксипіридин-2-іл)-пірол-2-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=359(M^+ + H)$.

Приклад 98:

Амід 2-[1-(4-толуолсульфоніл)-індол-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=431(M^+ + H)$.

Приклад 99:

Амід 2-(5-метоксиіндол-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=307(M^+ + H)$.

Приклад 100:

Амід 2-(2-фенілімідазол-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=304(M^+ + H)$.

Приклад 101:

Амід 2-[1-(2-нітрофенілсульфоніл)-пірол-2-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=412(M^+ + H)$.

Приклад 102:

Амід 2-[4-бром-1-(4-хлорфенілметил)-піразол-5-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=431(M^+ + H)$.

Приклад 103:

Амід 2-[2-(4-фторфенілкарбоніл)-бензофуран-5-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=400(M^+ + H)$.

Приклад 104:

Амід 2-[1-(2,4-дифторфенілсульфоніл)-пірол-2-іл]-бензімідазол-4-карбонової

кислоти

Дані мас-спектрометрії: $m/e=403(M^+ + H)$.

Приклад 105:

Амід 2-[1-(4-метилфеніл)-пірол-2-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=317(M^+ + H)$.

Приклад 106:

Амід 2-[4-(4-хлорфенілкарбоніл)-1-метилпірол-2-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=380(M^+ + H)$.

Приклад 107:

Амід 2-[2-(4-фторфеніл)-індол-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=371(M^+ + H)$.

Приклад 108:

Амід 2-(3,7-дихлорхінолін-8-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=358(M^+ + H)$.

Приклад 109:

Амід 2-(5-хлор-3-метил-1-фенілпіразол-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=353(M^+ + H)$.

Приклад 110:

Амід 2-(5-метилфуран-2-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=242(M^+ + H)$.

Приклад 111:

Амід 2-[1-(2-хлорфеніл)-5-трифторметилпіразол-4-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=407(M^+ + H)$.

Приклад 112:

Амід 2-[1-(2,4-дихлорфеніл)-5-трифторметилпіразол-4-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=441(M^+ + H)$.

Приклад 113:

Амід 2-(1-трет-бутилпіразол-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=284(M^+ + H)$.

Приклад 114:

Амід 2-(5-метилімідазол-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=242(M^+ + H)$.

Приклад 115:

Амід 2-(4-хлор-5-нітробензотіофен-2-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=374(M^+ + H)$.

Приклад 116:

Амід 2-(1-диметиламіно-3-метоксиізохінолін-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=362(M^+ + H)$.

Приклад 117:

Амід 2-(1-фталімідобутиліндол-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=478(M^+ + H)$.

Приклад 118:

Амід 2-(1-метилпіразол-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=242(M^+ + H)$.

Приклад 119:

Амід 2-[1-(2,6-диметилфеніл)-пірол-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=331(M^+ + H)$.

Приклад 120:

Амід 2-(2-диметиламініотіазол-5-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=288(M^+ + H)$.

Приклад 121:

Амід 2-(1-трет-бутилпірол-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=283(M^+ + H)$.

Приклад 122:

Амід 2-(3-бут-2-іл-ізоксазол-5-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=285(M^+ + H)$.

Приклад 123:

Амід 2-(1-ізобутилізоксазол-5-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=284(M^+ + H)$.

Приклад 124:

Амід 2-[3-(4-трет-бутилфеніл)-ізоксазол-5-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=361(M^+ + H)$.

Приклад 125:

Амід 2-(3-трет-бутилізоксазол-5-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=285(M^++H)$.

Приклад 126:

Амід 2-(3-фенілізоксазол-5-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=305(M^++H)$.

Приклад 127:

Амід 2-(3-трет-бутил-5-фенілізоксазол-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=361(M^++H)$.

Приклад 128:

Амід 2-[1-(4-хлорфеніл)-5-метилпіразол-4-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=353(M^++H)$.

Приклад 129:

Амід 2-[1-(4-хлорфеніл)-3-метилпіразол-4-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=353(M^++H)$.

Приклад 130:

Амід 2-(1-(4-бромфеніл)-піразол-4-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=383(M^++H)$.

Приклад 131:

Амід 2-[1-(4-хлорфеніл)-3,5-диметилпіразол-4-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=366(M^++H)$.

Приклад 132:

Амід 2-[1-(4-метоксифеніл)-5-трифторметилпіразол-4-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=402(M^++H)$.

Приклад 133:

Амід 2-(4-метил-5-фенілізоксазол-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

Дані мас-спектрометрії: $m/e=319(M^++H)$.

Наступні сполуки згідно з винаходом можуть бути аналогічно одержані за вище описаними методами:

1. Амід 2-піридин-2-іл-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
2. Амід 2-{2-[2(N,N-диметиламіно)ет-1-іл-аміно]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
3. Амід 2-[2-(2-піролідин-1-іл-ет-1-іл-аміно)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
4. Амід 2-[2-(2-піперидин-1-іл-ет-1-іл-аміно)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
5. Амід 2-[2-(2-гомопіперидин-1-іл-ет-1-іл-аміно)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
6. Амід 2-[2-[2(4-фенілпіперидин-1-іл)-ет-1-іл-аміно]-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
7. Амід 2-[2-(2-піперазин-1-іл-ет-1-іл-аміно)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
8. Амід 2-{2-[2(4-метилпіперазин-1-іл)-ет-1-іл-аміно]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
9. Амід 2-{2-[2(4-бензилпіперазин-1-іл)-ет-1-іл-аміно]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
10. Амід 2-{2-[2(N,N-диметиламіно)ет-1-іл)-метиламіно]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
11. Амід 2-[2-(2-піролідин-1-іл-ет-1-іл-метиламіно)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
12. Амід 2-[2-(2-піперидин-1-іл-ет-1-іл-метиламіно)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
13. Амід 2-[2-(2-гомопіперидин-1-іл-ет-1-іл-метиламіно)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
14. Амід 2-{2-[2(4-фенілпіперидин-1-іл)-ет-1-іл-метиламіно]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
15. Амід 2-[2-(2-піперазин-1-іл-ет-1-іл-метиламіно)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
16. Амід 2-{2-[2(4-метилпіперазин-1-іл)-ет-1-іл-метиламіно]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
17. Амід 2-{2-[2(4-бензилпіперазин-1-іл)-ет-1-іл-метиламіно]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
18. Амід 2-{2-[3(N,N-диметиламіно)проп-1-іл-аміно]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
19. Амід 2-[2-(3-піролідин-1-іл-проп-1-іл-аміно)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
20. Амід 2-[2-(3-піперидин-1-іл-проп-1-іл-аміно)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

21. Амід 2-[2-(3-гомопіридин-1-іл-проп-1-іл-аміно)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
22. Амід 2-{2-[3-(4-фенілпіридин-1-іл)-проп-1-іл-аміно]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
23. Амід 2-[2-(3-піперазин-1-іл-проп-1-іл-аміно)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
24. Амід 2-{2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)-проп-1-іл-аміно]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
25. Амід 2-{2-[3-(4-бензилпіперазин-1-іл)-проп-1-іл-аміно]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
26. Амід 2-хіноксалін-2-іл-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
27. Амід 2-бензофуран-2-іл-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
28. Амід 2-бензотриазол-5-іл-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
29. Амід 2-триазол-2-іл-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
30. Амід 2-піридазин-4-іл-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
31. Амід 2{1[2(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл]-пірол-2-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
32. Амід 2-(4-гідроксипіридин-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
33. Амід 2-(4-метоксипіридин-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
34. Амід 2-(4-бензилоксипіридин-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
35. Амід 2-[4-[2(N,N-диметиламіно)-ет-1-іл-окси]-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
36. Амід 2-{4-[2(N,N-діетиламіно)-ет-1-іл-окси]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
37. Амід 2-{4-[3(N,N-диметиламіно)-проп-1-іл-окси]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
38. Амід 2-{4-[3(N,N-діетиламіно)-проп-1-іл-окси]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
39. Амід 2-[4-(2-піролідін-1-іл-ет-1-іл-окси)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
40. Амід 2-[4-(3-піролідін-1-іл-проп-1-іл-окси)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
41. Амід 2-[4-(2-піперидин-1-іл-ет-1-іл-окси)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
42. Амід 2-[4-(3-піперидин-1-іл-проп-1-іл-окси)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
43. Амід 2-[4-(2-піперазин-1-іл-ет-1-іл-окси)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
44. Амід 2-[4-(3-піперазин-1-іл-проп-1-іл-окси)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
45. Амід 2-{4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-ет-1-іл-окси]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
46. Амід 2-{4-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)-проп-1-іл-окси]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
47. Амід 2-{4-[2-(4-бензилпіперазин-1-іл)-ет-1-іл-окси]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
48. Амід 2-{4-[3-(4-бензилпіперазин-1-іл)-проп-1-іл-окси]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
49. Амід 2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
50. Амід 2-[4-(4-бензилпіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
51. Амід 2-[4-(4-етилпіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
52. Амід 2-[4-(4-бутилпіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
53. Амід 2-{6-[3-(N,N-диметиламіно)-проп-1-іл-аміно]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
54. Амід 2-(6-{[3-(N,N-диметиламіно)-проп-1-іл]-метиламіно}-піридин-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
55. Амід 2-{6-[2-(N,N-диметиламіно)-ет-1-іл-аміно]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
56. Амід 2-(6-{[2-(N,N-диметиламіно)-ет-1-іл]-метиламіно}-піридин-3-іл)-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
57. Амід 2-{6-[3-(піперазин-1-іл)-проп-1-іл-аміно]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
58. Амід 2-{6-[3-(4-етилпіперазин-1-іл)-проп-1-іл-аміно]-піридин-3-іл}-бензімідазол-4-карбонової кислоти.

- [illegible]

93. Амід 2-[6-(4-фенілгомопіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
94. Амід 2-[6-(4-бензилгомопіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
95. Амід 2-[6-(гомопіперидин-1-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.
96. Амід 2-[6-(морфолін-4-іл)-піридин-3-іл]-бензімідазол-4-карбонової кислоти.