

(19)



(10)

LT 4704 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

-
- (11) Patento numeris: **4704**
- (51) Int. Cl.⁷ **C07D 235/20**
A61K 31/415
C07D 401/14
C07D 403/14
C07D 413/14
C07D 413/06
C07D 471/04
C07D 498/04
- (21) Paraiškos numeris: **99-131**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1999 11 05**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2000 04 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **2000 09 25**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US97/21849**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 12 01**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1999 11 05**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **833674, 1997 04 07, US**
- (72) Išradėjas:
Timothy J. Church, US
Neil Scott Cutshall, US
Anthony R. Gangloff, US
Thomas E. Jenkins, US
Martin S. Linsell, US
Joane Litvak, US
Kenneth D. Rice, US
Jeffrey R. Spencer, US
Vivian R. Wang, US
- (73) Patento savininkas:
AXYS PHARMACEUTICALS, INC.,
180 Kimball Way, South San Francisco, CA 94080, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT
-

(54) Pavadinimas:

Junginiai ir kompozicijos, skirti gydyti susirgimus, susijusius su serino proteazės, konkrečiai triptazės, aktyvumu

(57) Referatas:

Šiame išradime aprašomi nauji junginiai, kompozicijos ir jų panaudojimas gamyboje vaistų, skirtų apsaugoti arba gydyti kamieninių ląstelių medijuotus uždegiminius susirgimus. Išradime pirmenybė teikiama junginiams, turintiems II formulę, kurioje: brūkšniuotos linijos reiškia nepriklausomai pasirinktas jungtis; kiekvienas R^2 nepriklausomai yra (C_{1-6}) alkilas, (C_{1-6}) alkiloksi, halogenas arba hidroksilas; kiekvienas R^3 nepriklausomai yra (C_{1-6}) alkilas, (C_{1-6}) alkiloksi, halogenas arba hidroksilas; X^3 yra $-C(O)-$ arba $-CR^7R^8-$, X^8 yra $-CH(R^1)_{n1}-$ arba $-C(R^1)_{n1}=$, kai R^1 yra amino(N_{1-4})azolidinilas, amino(N_{1-4})azolilas, (N_{1-4})azolidinilas, (N_{1-4})azolilas, $-NHC(NH)NR^9R^9$, $-C(NR^9)R^9$, $-C(NH)NHR^{10}$, $-C(NH)NR^{10}R^{10}$ arba $-(CR^{11})R^{11})_yNH_2$, arba X^8 yra $-N=$ arba $-NH(R^1)_{n1}-$, kai R^1 yra $-C(NR^9)R^9$, $-C(NH)NHR^{10}$ arba $-C(NH)NR^{10}R^{10}$, kuriuose kiekvienas R^9 nepriklausomai yra vandenilis arba (C_{1-6}) alkilas ir kiekvienas R^{10} nepriklausomai yra (C_{1-6}) alkilas; ir X^9 yra $-CH(R^4)-$ arba $-C(R^4)=$, kai R^4 yra $-R^{12}$, $-OR^{12}$, $-N(R^{13})R^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{13})R^{12}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{12}$, $-N(R^{13})C(O)R^{12}$, $-OC(O)N(R^{13})R^{12}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{12}$, $-(CH_2)_{n4}N(R^{13})C(O)N(R^{13})R^{12}$, $-OP(O)(OR^{13})OR^{12}$ arba $-C(O)N(R^{14})CH(COOH)R^{12}$, arba X^9 yra $-N=$ arba $-N(R^4)-$, kai R^4 yra $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{13})R^{12}$ arba $-C(O)N(R^{14})CH(COOH)R^{12}$; R^5 yra vandenilis arba (C_{1-4}) alkilas, R^6 yra vandenilis arba (C_{1-4}) alkilas, kai alkilas yra pasirinktinai pakeistas nuo 1 iki 2 pakaitų, nepriklausomai parinktų iš (C_{1-4}) alkiloksi, hidroksilo arba sulfo-grupės, R^7 yra vandenilis arba metilas ir R^8 yra vandenilis, metilas arba hidroksilas. Junginiai ir kompozicijos yra efektyvūs apsaugoti arba gydyti uždegiminius susirgimus, susietus su kvėpavimo takais, tokius kaip astma ir alerginis rinitas, o taip pat ir kitokio tipo imunomedijuotus uždegiminius sutrikimus, tokius kaip reumatinis artritas, konjunktivitas ir uždegiminis žarnų susirgimas, įvairios odos būklės, o taip pat ir virusinės būklės. Junginiai pasižymi kaip selektyvūs kamieninių ląstelių proteazės, konkrečiai, triptazės inhibitoriai. Kompozicijos, skirtos gydyti šias būkles, apima vaisto formas, naudojamas per burną, inhaliacijomis, vietiškai ir parenteraliai, o taip pat ir įtaisus, turinčius tokias formas.

5

Išradimo sritis:

Šis išradimas susietas su junginiais ir kompozicijomis, skirtais gydyti ligas,
10 susijusias su serino proteazės, konkrečiai triptazės, aktyvumu.

Žinomas technikos lygis:

Manoma, kad triptazė, kaip vyraujanti proteazė, išskirta iš žmogaus
15 kamieninių ląstelių dalyvauja neuropeptidų virsmuose ir audinių uždegiminiuose
procesuose. Triptazės koncentracijos kraujotakoje yra padidintos keletui valandų
po anafilaksijos (Schwartz *et al.* (1987). *N. Engl. J. Med.*, 316:1622-1626), po
specifinio antigeno poveikio atopiniams subjektams yra padidėjęs nosyje ir
plaučiuose lavažinis skystis (Castells *et al.* (1988), *J. Allerg. Clin. Immunol.*,
20 141:563-568) ir po endobronchialinio alerginio poveikio atopiniams astmatikams
yra padidėjęs plaučiuose lavažinis skystis. Rūkoriai bronchoalveoliniame
lavažiniame skystyje dažnai turi įspūdingą triptazės lygio padidėjimą, ko
suradimas sutvirtina hipotezę, kad proteinazės atpalaidavimas iš aktyvuotų
kamieninių ląstelių galėtų suteikti kažkiek pagalbos rūkorių emfizemos sukeltai
25 plaučių destrukcijai (Celenteron *et al.* (1988), *Chest.*, 94:119-123). Priedo
parodyta, kad triptazė yra potencialus mitogenas fibroplastams, siūlant, kad ji yra
plaučių fibrozės ir intersticinės plaučių ligos priežastimi (Ross *et al.* (1991), *J. Clin.*
Invest., 88:493-499).

Astma yra pripažįstama kaip uždegiminis sutrikimas (Hood *et al.* (1984),
30 Benjamin-Cummings, ed. *Immunology*, 2nd ed.) ir dažniausiai charakterizuojamas
progresuojančiu trachėjos ir bronchų padidinto reaktyvumo vystymusi dėl abiejų -
tiek imunospecifinių alergenų, tiek ir dėl bendrų cheminių bei fizikinių dirgiklių

poveikio. Ligą sukelia daugybė biocheminių mediatorių tiek ūmioje, tiek ir lėtinėje stadijoje. Tikėtina, kad astminių bronchiolių audinių padidintas reaktyvumas yra lėtinio uždegimo reakcijų rezultatas, kuris erzina ir pažeidžia kvėpavimo takų sienelių epitelio išklostymą ir skatina patologinį apatinių audinių sukietėjimą.

5 Pacientų tik su švelnia astma bronchų biopsijos turi kvėpavimo takų sienelių uždegimo požymių.

Alerginiai atsakai į įkvėptus alergenų gali inicijuoti uždegimų seką. Pavyzdžiui, alergenai gali aktyvuoti kamienines ląsteles ir bazofilinius leukocitus, kurie yra epitelyje ir apatinėse lygiųjų audinių ląstelėse, surišdami IgE, esančius

10 ant ląstelės paviršiaus. Aktyvuotos kamieninės ląstelės atpalaiduoja eilę uždegiminio atsako iš anksto suformuotų arba pirminių cheminių mediatorių (pvz., histaminą) ir generuoja eilę kitų antrinio uždegimo mediatorių (pvz., superoksida, baltymų darinių mediatorius ir kt.) *in situ*. Priedo, eilė didelių molekulių (pvz., proteoglikanai, triptazė, chimazė ir kt.) yra atpalaiduojamos kamieninių ląstelių

15 degranuliacijos metu.

Šių iš anksto sudarytų mediatorių atpalaidavimas iš kamieninių ląstelių yra priežastimi išankstinio bronchiolių susitraukimo dėl astminės reakcijos į ore esančius alergenų. Astminės reakcijos anstyvosios fazės pikas yra apie penkiolika minučių po alergeno atsiradimo ir yra iš esmės atstatoma po vienos

20 arba dviejų valandų. Nuo dvidešimt penkių iki trisdešimt procentų pacientų patiria tolesnį respiratorinės funkcijos blogėjimą, kuri yra maksimali nuo šešių iki dvidešimties valandų po atsiradimo. Šią vėlyvąją reakcijos fazę lydi žymus skaičius uždegiminių ląstelių (pvz., eozinofilų, neutrofilų, limfocitų ir kt.), infiltruojančių bronchinį audinį. Infiltruojamos ląstelės yra pritvirtintos prie vietų, atpalaiduojant

25 kamieninę ląstelę, gaminančią chemotaktinius agentus ir po to aktyvuojamą vėlyvosios reakcijos fazės metu. Tikėtina, kad vėlyvasis astminis atsakas yra antrinė uždegiminė reakcija, dalinai medijuota išskiriamų granulocitų aktyvumu.

Triptazė yra įtraukta į kraujagysles plečiančių ir bronchus atpalaiduojančių neuropeptidų degradaciją (Caughey *et al.* (1988). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 244:133-137; Franconi *et al.* (1988). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 248:947-951; ir Tam

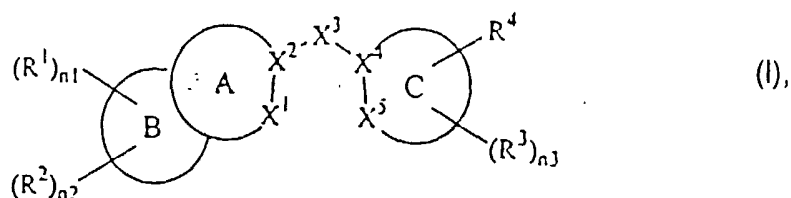
30 *et al.* (1990), *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 3:27-32) ir bronchų jautrumo histaminui

moduliaciją (Sekizawa *et al.* (1989). *J. Clin. Invest.*, 83:175-179). Šie atradimai parodo, kad triptazė gali padidinti bronchų susitraukimą sergant astma, suardydama bronchus plečiančius peptidus. Triptazė skaldo fibrinogeno α -grandines ir didelės molekulinės masės kininogeną, kas parodo, kad triptazė su heparinu vaidina tą patį vaidmenį kaip vietiniai antikoagulantai. Triptazė per MMP-3 aktyvuoja prostromeliziną (pro-MMP-3) ir prokolagenazę, kas parodo, kad triptazė dalyvauja audinių uždegime ir permodeliuoja ir sujungia destrukciją reumatiniame artrite. Toliau, triptazės inhibitoriaus įvedimas apsaugo alergenu paveiktą avį nuo vėlyvosios ir kvėpavimo takų padidinto reaktyvumo fazės išsivystymo (Clark *et al.* (1995), *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 152:2076-2083) ir slopina alerginei aviai tiesioginę odos atsaką į intrakutaninę alergeno injekciją (Molinari *et al.* (1995), *Amer. Physiol. Soc.*, 79(6):1966-1970). Abu aukščiau aprašyti atradimai aiškiai nurodo, kad triptazės inhibitorių panaudojimas kaip terapinių agentų astmos ir kitų sutrikimų gydyme, surišių su kvėpavimo takų uždegimu.

Šio ir kitų dokumentų atskleidimas, apimant patentus ir patentų paraiškas, nurodytus per šią paraišką, čia įtraukti per nuorodas.

IŠRADIMO ESMĖ

Šis išradimas apima I formulės junginius:



kurioje:

n_1 yra 0 arba 1;

n_2 yra 0, 1, 2, 3 arba 4;

n_3 yra 0, 1, 2, 3 arba 4;

A drauge su B sudaro kondensuotą heterobiciklinį radikalą, turintį nuo 8 iki 12 žiedinių atomų, kuriame kiekvienas žiedas turi nuo 5 iki 7 žiedinių narių, o kiekvienas žiedinis atomas pasirinktinai yra heteroatomas, X^1 ir X^2 aromatinio žiedo gretutiniai žiediniai nariai ir X^1 yra heteroatomo liekana, parinkta iš $-N=$, $-NR^5-$, $-O-$ ir $-S-$, kurioje R^5 yra vandenilis, (C_{1-6}) alkilas arba hetero (C_{2-6}) alkilas;

C sudaro kondensuotą heteropoliciklinį radikalą, turintį nuo 8 iki 18 žiedinių narių, kuriame kiekvienas žiedas turi nuo 5 iki 7 žiedinių narių, o kiekvienas atomas pasirinktinai yra heteroatomas, X^4 ir X^5 yra aromatinio žiedo gretutiniai nariai, X^5 yra heteroatomo liekana, parinkta iš $-N=$, $-NR^6-$, $-O-$ ir $-S-$, kurioje R^6 yra vandenilis, grupė, parinkta iš (C_{1-8}) alkilo arba hetero (C_{2-12}) alkilo, kai grupė yra pasirinktinai pakeista vienu arba dviem pakaitais, nepriklausomai parinktais iš (C_{1-6}) alkanoiloksi, (C_{1-6}) alkilamino, di (C_{1-6}) alkilamino, tri (C_{1-6}) alkilamonio, (C_{1-6}) alkilkarbamoilo, di (C_{1-6}) alkilkarbamoilo, (C_{1-6}) alkiloksi, (C_{1-6}) alkiloksikarbonilo, (C_{1-6}) alkiloksisulfonilo, amino, karboksilo, karbamoilo, (C_{6-14}) arilo, halogeno, hetero (C_{5-14}) arilo, hidroksilo ir sulfo-grupių, kaip nurodyta žemiau; ir bet koku jų karbociklinio ketono, tioketono ir iminoketono dariniu;

X^3 yra $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-NR^7-$ arba $-CR^7R^8-$, kuriuose R^7 yra vandenilis, (C_{1-6}) alkilas, hetero (C_{2-12}) alkilas arba drauge su R^6 sudaro (C_{2-4}) alkileną arba hetero (C_{2-4}) alkileną ir R^8 yra vandenilis, (C_{1-6}) alkilas arba hidroksilas arba drauge su R^7 sudaro (C_{2-6}) alkileną arba (C_{1-6}) alkilideną, kuriuose bet kuri alifatinė arba aliciklinė liekana, turinti R^7 ir/arba R^8 pasirinktinai yra pakeista nuo vieno iki trijų pakaitų, parinktų iš (C_{1-6}) alkilamino, di (C_{1-6}) alkilamino, tri (C_{1-6}) alkilamonio, (C_{1-6}) alkiloksi, (C_{1-6}) alkiloksikarbonilo, (C_{1-6}) alkanoiloksi, amino, karboksilo, karbamoilo, (C_{1-6}) alkilkarbamoilo, di (C_{1-6}) alkilkarbamoilo, halogeno ir hidroksilo grupių;

R^1 yra amino (N_{1-4}) azolidinilas, amino (N_{1-4}) azolilas, (N_{1-4}) azolidinilas, (N_{1-4}) azolilas, karbamoilas, ciano-grupė, $-(CH_2)_xNHC(NR^9)R^9$, $-(CH_2)_xNHC(NH)NR^9R^9$, $-C(NR^9)R^9$, $-C(NH)NHR^{10}$, $-C(NH)NR^{10}R^{10}$ arba $(CR^{11}R^{11})_yNH_2$ ir surištas su bet kuriuo žiediniu atomu su laisvu valentingumu, apimančiu B, kuriame x yra 0 arba 1, y yra 0, 1, 2 arba 3, o kiekvienas R^9 nepriklausomai yra vandenilis arba (C_{1-6}) alkilas, kiekvienas R^{10} yra nepriklausomai

(C₁₋₆)alkilas ir kiekvienas R¹¹ nepriklausomai yra vandenilis, (C₁₋₃)alkilas arba drauge su kitu R¹¹ ir anglies atomu, prie kurio jie abu yra prijungti, sudaro ciklopropilą, kuriuose bet kuri alifatinė arba aliciklinė liekana, turinti R¹, yra pakeista nuo vieno iki dviejų pakaitų, nepriklausomai parinktų iš

5 (C₁₋₆)alkiloksikarbonilo, (C₁₋₆)alkanoiloksi, karboksilo, karbamoilo, (C₁₋₆)alkilkarbamoilo, di(C₁₋₆)alkilkarbamoilo, (C₁₋₆)alkilsulfonilo ir hidroksilo grupių;

kiekvienas R² nepriklausomai yra (C₁₋₆)alkilas, (C₁₋₆)alkiloksikarbonilas, (C₁₋₆)alkanoiloksi, (C₁₋₆)alkiloksi, karboksilas, karbamoilas, (C₁₋₆)alkilkarbamoilas, di(C₁₋₆)alkilkarbamoilas, (C₁₋₆)alkilsulfinilas, (C₁₋₆)alkilsulfonilas, (C₁₋₆)alkiltio,

10 halogenas arba hidroksilas ir surištas su bet kuriuo žiediniu atomu su laisvu valentingumu, apimančiu B, kuriuose bet kuri alifatinė liekana, turinti R², pasirinktinai yra pakeista nuo vieno iki dviejų pakaitų, nepriklausomai parinktų iš (C₁₋₆)alkiloksikarbonilo, (C₁₋₆)alkanoiloksi, karboksilo, karbamoilo,

15 (C₁₋₆)alkilkarbamoilo, di(C₁₋₆)alkilkarbamoilo, (C₁₋₆)alkilsulfonilo ir hidroksilo grupių;

kiekvienas R³ nepriklausomai yra (C₁₋₆)alkilas, (C₁₋₆)alkiloksi, (C₁₋₆)alkiltio, ciano-grupė, halogenas, perhalogen(C₁₋₆)alkilas arba hidroksilas ir surištas su bet kuriuo žiediniu atomu su laisvu valentingumu, apimančiu C; ir

20 R⁴ yra -R¹², -OR¹², -N(R¹³)R¹², -SR¹², -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)₂O R¹², -S(O)₂N(R¹³)R¹², -N(R¹³)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹³)R¹², -N(R¹³)C(O)R¹², -OC(O)N(R¹³)R¹², -N(R¹³)C(O)OR¹², -(CH₂)_zN(R¹³)C(O)N(R¹³)R¹², -OP(O)(OR¹³)O R¹² arba -C(O)N(R¹⁴)CH(COOH)R¹² ir surištas su bet kuriuo žiediniu atomu su laisvu valentingumu, apimančiu C, kuriame:

25 z yra 0, 1 arba 2,

R¹² yra -R¹⁵ arba -X⁶-(R¹⁵)_{n15}, kuriame n15 yra 1 or 2, X⁶ yra (C₁₋₁₀)alkilenas, ciklo(C₃₋₁₀)alkilenas, hetero(C₂₋₁₀)alkilenas arba heterociklo(C₃₋₁₀)alkilenas ir kiekvienas R¹⁵ nepriklausomai yra vandenilis, (C₆₋₁₄)arilas, ciklo(C₃₋₁₄)alkilas, policiklo(C₆₋₁₄)arilas,

30 heteropoliciklo(C₆₋₁₄)arilas, heterociklo(C₃₋₁₄)alkilas, hetero(C₅₋₁₄)arilas arba kaip nurodyta žemiau,

R^{13} yra vandenilis, (C_{1-6}) alkilas arba hetero (C_{2-6}) alkilas;

R^{14} yra vandenilis, (C_{1-6}) alkilas arba drauge su X^6 ir R^{15} sudaro (C_{3-4}) alkilena;

bet kuri alifatinė arba aliciklinė liekana, turinti R^4 pasirinktinai yra pakeista nuo vieno iki penkių pakaitų, nepriklausomai parinktų iš (C_{1-6}) alkilo, (C_{1-6}) alkilamino, di (C_{1-6}) alkilamino, (C_{1-6}) alkilkarbamoilo, di (C_{1-6}) alkilkarbamoilo, (C_{1-6}) alkiloksi, (C_{1-6}) alkiloksikarbonilo, (C_{1-6}) alkilsulfinilo, (C_{1-6}) alkilsulfonilo, (C_{1-6}) alkiltio, amino, (C_{6-10}) arilsulfonilo, karbamoilo, karboksilo, ciano-grupės, guanidino, halogeno, hidroksilo, merkaptio ir ureido grupių; ir

bet kuri aromatinė liekana, turinti R^{15} pasirinktinai yra pakeista nuo vieno iki trijų pakaitų, nepriklausomai parinktų iš ciano-grupės, guanidino, halogeno, halogenu-pakeisto (C_{1-8}) alkilo, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-S(O)_2N(R^{13})R^{16}$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$ ir $-C(O)N(R^{13})R^{16}$, kuriuose R^{13} yra toks, kaip nurodytas aukščiau ir R^{16} yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas mono-pakeistu (C_{1-8}) alkilu (kuriame pasirinkti pakaitai yra (C_{1-6}) alkilaminas, di (C_{1-6}) alkilaminas, tri (C_{1-6}) alkilamonis, (C_{1-6}) alkilkarbamoilas, di (C_{1-6}) alkilkarbamoilas, (C_{1-6}) alkiloksikarbonilas, (C_{1-6}) alkiloksisulfonilas, amino-grupė, karboksilas, karbamoilas, hidroksilas arba sulfo-grupė), ciklo (C_{3-6}) alkilu, hetero (C_{1-8}) alkilu, hetero (C_{5-6}) arilu, heterociklo (C_{3-6}) alkilu arba fenilu;

su sąlyga, kad n_1 nėra 0, kai n_2 yra 0 arba R^2 yra (C_{1-6}) alkilas arba (C_{1-6}) alkiloksi, n_3 yra 0 arba R^3 yra (C_{1-6}) alkilas arba (C_{1-6}) alkiloksi ir R^4 yra vandenilis, (C_{1-10}) alkilas arba (C_{1-10}) alkiloksi; ir *N*-oksido dariniai, provaistų dariniai, blokuoti dariniai, individualieji izomerai, izomerų mišiniai ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

Šis išradimas taip pat pateikia farmacinės kompozicijas, turinčias šio išradimo junginių. Farmacinės kompozicijos gali būti įvairių formų, apimant peroralines dozuotas formas, inhaliuojamas formas, o taip pat injekcinius ir infuzinius tirpalus. Kai naudojamos inhaliacinės arba aerozolinės vaisto formos, tai šio išradimo junginiai yra vartojami derinyje su farmaciškai priimtinu nešiklio

tirpalu arba sausais milteliais, kurie gali būti paversti į aerozolio formą. Dažniausiai, kai taikoma peroraliniam vartojimui, tai šio išradimo junginiai yra naudojami derinyje su farmaciškai tinkamu nešikliu, tinkamu tokiam peroraliniam vartojimui. Kai naudojama gydyti imunomedijuojamas odos uždegimines būsenas, tai šio išradimo junginiai yra naudojami derinyje su netoksiškais, farmaciškai tinkamais topiniais nešikliais. Šio išradimo junginiai gali būti naudojami derinyje su priešuždegiminiais ir kitais astmą gydančiais vaistais, tokiais kaip β -adrenerginiais agonistais, priešuždegiminiais kortikosteroidais, anticholinerginiais vaistais, bronchus plečiančiais vaistais, tokiais kaip metilksantenai ir panašūs.

Čia aprašyti junginiai yra tinkami apsaugoti ir gydyti imunomedijuojamus uždegiminius sutrikimus, ir ypač tuos, kurie susieti su kvėpavimo takais, apimant ir astmą, ir konkrečiai padidinto reaktyvumo fazėje, esant chroniškai astmai ir alerginiam rinitui. Šis išradimas taip pat pateikia šio išradimo junginių panaudojimą gamyboje vaistų, skirtų gydyti imunomedijuojamus uždegiminius sutrikimus ir sincitines virusines infekcijas.

TRUMPAS FIGŪRŲ APRAŠYMAS

1 figūroje palygintas specifinis plaučių atsparumas (balti kvadratai) tarp kontrolės ir 2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(3-fenilpropil)-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamido (4 junginys; juodi kvadratai) per laiko tarpą, išmatuotą valandomis.

2 figūroje yra diagrama, vaizduojanti kvėpavimo takų padidintą reaktyvumą (išmatuotą kaip PC400) antigenų paveiktos avies, gydytos 4 junginio aerozoliu, įvedant tris dozes po 1 mg, palyginus su kontrole gydyta avimi.

DETALUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Terminologija:

Jeigu kitaip nenurodyta, tai šiame išradime ir apibrėžtyje naudojami terminai turi žemiau nurodytas reikšmes:

“Alkanoilas” reiškia $-C(O)R$ radikalą, kuriame R yra alkilas, kaip nurodyta žemiau, turintis bendrą nurodytų anglies atomų skaičių (pvz., $-(C_{1-6})$ alkanoilas apima formilo, acetilo, propionilo, butirilo, izobutirilo, krotonoilo, izokrotonoilo ir kt. radikalus).

“Aliciklinė liekana” reiškia bet kurią sočiąją arba nesočiąją, monociklinę arba policiklinę angliavandenilio radikalo dalį. Pavyzdžiui, aliciklinė liekana nurodo į cikloalkilą, kaip čia nurodyta, o taip pat ir į aliciklinę dalį, apimant cikloalkilalkilą, cikloalkiloksi, cikloalkilkarbonilą, cikloalkilalkanoilą, cikloalkilkarbamoilą ir panašius.

“Alifatinė liekana” reiškia linijinę arba šakotą, sočiąją arba nesočiąją angliavandenilio radikalo dalį. Pavyzdžiui, alifatinė liekana nurodo į alkilą arba heteroalkilą, kaip čia nurodyta, o taip pat ir į alifatinę dalį, apimančią alkiloksi, arilalkilą, heteroarilalkilą, alkilkarbamoilą, alkanoilą, arilalkanoilą, heteroarilalkanoilą ir panašius.

“Alkilas”, pagal šios paraiškos tikslus, reiškia linijinį arba šakotą, sotųjį arba neprisotintą alifatinio angliavandenilio radikalą, turintį nurodytą anglies atomų skaičių, ir bet kurį jo ketoną, tioketoną arba iminoketoną (pvz., (C_{1-8}) alkilas apima metilą, etilą, propilą, izopropilą, butilą, antr-butilą, izobutilą, *tert*-butilą, vinilą, alilą, 1-propenilą, izopropenilą, 1-butenilą, 2-butenilą, 3-butenilą, 2-metilalilą, etinilą, 1-propinilą, 2-propinilą, 3-oksopentilą, 3-tiooksopentilą, 3-iminopentilą ir kt.).

“Alkilenas” reiškia sotųjį arba neprisotintą divalentį angliavandenilio radikalą, turintį nurodytą anglies atomų skaičių ir bet kurį ketoną, tioketoną, iminoketoną ir jo pakeistą darinį (pvz., (C_{1-10}) alkilenas apima metilena ($-CH_2-$), etilena ($-CH_2-CH_2-$), metiletilena, vinilena, etinilena, trimetilena ($-CH_2-CH_2-CH_2-$), 2-oksotrimetilena ($-CH_2-C(O)CH_2-$), 2-tiatrimetilena ($-CH_2-S(O)CH_2-$), 2-iminotrimetilena ($-CH_2-C(NH)CH_2-$), propenilena ($-CH_2-CH=CH-$ arba $-CH=CH-CH_2-$), propanililideną ($=CHCH_2CH_2-$), propendiilena ($=CHCH=CH-$), 1-aminotetrametilena, pentametilena ir kt.).

“Alkilidenas” reiškia =CRR radikalą, kuriame kiekvienas R nepriklausomai yra vandenilis arba alkilas, kaip nurodyta aukščiau, turintis nurodytą anglies atomų skaičių (pvz.. (C_{1-6}) alkilidenas apima metilideną, etilideną, propilideną, izopropilideną ir kt.).

5 “Alkiloksi” reiškia -OR radikalą, kuriame R yra alkilas, kaip nurodyta aukščiau, turintis nurodytą anglies atomų skaičių (pvz.. (C_{1-6}) alkiloksi-radikalas apima metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, butoksi, antr-butoksi, izobutoksi, *tret*-butoksi, viniloksi, aliloksi, 1-propeniloksi, izopropeniloksi, 1-buteniloksi, 2-buteniloksi, 3-buteniloksi, 2-metilaliloksi, etiniloksi, 1-propiniloksi, 2-propiniloksi ir
10 kt. radikalus).

“Alkilsulfinilas”, “alkilsulfonilas” ir “alkiltio” reiškia -SOR , $\text{-S(O)}_2\text{R}$ ir -SR radikalus, atitinkamai, kuriuose R yra aukščiau nurodytas alkilas, turintis nurodytą anglies atomų skaičių (pvz.. (C_{1-6}) alkilsulfonilas apima metilsulfonilą, etilsulfonilą, propilsulfonilą, izopropilsulfonilą, butilsulfonilą, antr-butilsulfonilą, izobutilsulfonilą, *tret*-butilsulfonilą, vinilsulfonilą, alilsulfonilą, 1-propensulfonilą, izopropensulfonilą,
15 1-butenilsulfonilą, 2-butenilsulfonilą, 3-butenilsulfonilą, 2-metilalilsulfonilą, etinilsulfonilą, 1-propinilsulfonilą, 2-propinilsulfonilą ir kt.).

“Amonio” reiškia -NH_3^+ radikalą.

“Amidino” reiškia -C(NH)NH_2 radikalą.

20 “Amino” reiškia -NH_2 radikalą.

“Gyvūnas” apima žmones, ne žmogaus žinduolius (pvz., šunis, kates, triušius, stambiuosius galvijus, arklius, avis, ožkas, kiaules, elnius ir kt.) ir nežinduolius (pvz., paukščius ir kt.).

“Arilas” reiškia aromatinį arba kondensuotą policiklinį angliavandenilio
25 radikalą, turintį nurodytą anglies atomų skaičių, kuriame kiekvienas žiedas, esantis čia yra sudarytas iš 6 žiedinių narių (pvz., (C_{6-14}) arilas apima fenilą, naftilą, antracenilą, fenantrenilą ir kt.).

“Arilsulfonilas” reiškia $\text{-S(O)}_2\text{R}$ radikalą, kuriame R yra arilas, kaip nurodyta aukščiau, turintį nurodytą anglies atomų skaičių (pvz., (C_{6-10}) arilsulfonilas apima
30 fenilsulfonilą, naft-1-ilsulfonilą ir kt.).

“Aromatinė liekana” reiškia bet kurią aromatino radikalo dalį. Pavyzdžiui, aromatinė liekana nurodo į arilą arba heteroarilą, kaip čia nurodyta, o taip pat aromatinę dalį, apimant arilalkilą, heteroarilalkilą, policikloarilą, heteropolicikloarilą ir panašius.

- 5 “Azolidinilas” reiškia sotųjį arba nesotųjį 5-narį monociklinį radikalą, turintį nurodytą azoto atomų skaičių. Pavyzdžiui, (N₁₋₄)azolidinilas apima pirazolidinilą, pirolidinilą, imidazolidinilą, trizolidinilą, tetrazolidinilą, dihidropirolilą, dihidroimidazolilą, dihidropirazolilą ir dihidrotriazolilą.

- 10 “Azolilas” reiškia aromatinį 5-narį monociklinį radikalą, turintį nurodytą azoto atomų skaičių. Pavyzdžiui, (N₁₋₄)azolilas apima pirolilą, imidazolilą, pirazolilą, tiazolilą ir tetrazolilą.

“Karbamoilas” reiškia -C(O)NH₂ radikalą.

“Karboksilas” reiškia -C(O)OH radikalą.

“Ciano” reiškia -CN radikalą.

- 15 “Cikloalkilas” reiškia sotųjį arba nesotųjį monociklinį arba kondensuotą policiklinį angliavandenilio radikalą, turintį nurodytą anglies atomų skaičių, kuriuose kiekvienas žiedas, esantis ten sudarytas iš 3-8 žiedinių narių, ir bet koks karbociklinio ketono, jo tioketono arba aminoketono darinys (pvz., (C₃₋₁₄)cikloalkilas apima ciklopropilą, ciklobutilą, ciklopentilą, cikloheksilą, 20 cikloheksenilą, 2,5-cikloheksadienilą, biciklo[2.2.2]oktilą, oksocikloheksilą, dioksocikloheksilą, tiocikloheksilą ir kt.).

- “Cikloalkilenas” reiškia sotųjį arba nesotųjį, monociklinį arba kondensuotą policiklinį divaletį angliavandenilio radikalą, turintį nurodytą anglies atomų skaičių, kuriame kiekvienas žiedas, esantis ten yra sudarytas iš 3-8 žiedinių narių, 25 ir bet koks karbociklinio ketono, jo tioketono arba iminoketono darinys (pvz., (C₃₋₁₀)cikloalkilenas apima 1,2-ciklopropileną, 1,2-ciklobutileną, 1,3-ciklobutileną, 1,2-ciklopentileną, 1,3-ciklopentileną, 1,4-ciklopentileną, 1,4-cikloheksileną, cikloheksen-1,2-ileną, 2,5-cikloheksadien-1,4-ileną, 1,4-biciklo[2.2.2]oktileną, 5-okso-1,3-cikloheksileną, 2,5-diokso-1,4-cikloheksileną, 5-tiokso-1,4-cikloheksileną ir kt.).
- 30

“Deblokavimas” reiškia bet kokios esančios blokuojančiosios grupės pašalinimą, įvykdžius atrankinę reakciją.

“Liga” specifiškai apima bet kokią gyvūno arba jo dalies nesveiką būseną ir apima nesveiką būseną, kurią gali sukelti taikymas tokio medicininio arba veterinarinio gydymo šioms gyvūnams, t. y., šios terapijos “pašalinis efektas”.

“Kondensuotas heteropoliciklinis radikalas” apima “kondensuotą heterobiciklinį radikalą” ir reiškia heterociklinį radikalą, turintį du arba tris kondensuotus žiedus, turinčius nurodytą skaičių žiedinių narių, kuriuose bent jau du vieno žiedo žiediniai nariai yra bendri su antru žiedu (pvz., heteropoliciklinis radikalas, turintis nuo 8 iki 18 žiedinių atomų ir karbociklinis ketonas ir jo tioketono darinys apima 1*H*-benzimidazol-2-ilą, 1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2-ilą, 1*H*-imidazo[4,5-*f*]chinolin-2-ilą, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilą, 1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-ilą, 1*H*-imidazo[4,5-*g*]chinoksalin-2-ilą, 2,6-diokso-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilą, 2,6-ditiookso-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilą, 7*H*-purin-8-ilą, 1,6-dihidrociklopentaimidazol-2-ilą, 4-chinolin-2-ilą ir kt.).

“Guanidino” reiškia -NHC(NH)NH₂ radikalą.

“Halogenas” reiškia fluora, chlorą, bromą arba jodą.

“Heteroatomo liekana”, nebent apskritai imant, reiškia liekaną, parinktą iš -N=, -NR¹⁷-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -P(O)(OR¹⁷)-, kur R¹⁷ yra vandenilis arba (C₁₋₆)alkilas.

“Heteroalkilas” reiškia alkilą, kaip nurodyta aukščiau, išskyrus vieną arba daugiau nurodytų anglies atomų, yra pakeisti heteroatomo liekana, kaip nurodyta “detaliame išradimo aprašyme” ir bet kurį ketoną, jo tioketono arba iminoketono darinį (pvz., hetero(C₂₋₁₂)alkilas apima metoksi, etoksi, etiltio, 2-(2-metoksietoksi)etoksi, 3-metoksimetoksikarbonilmetoksi, 2-(*N*-etil-*N*-metilamino)etilą, 2-etiliminoetilą, etoksimetoksifosforiloksi ir kt.).

“Heteroalkilenas” reiškia alkileną, kaip nurodyta aukščiau, kuriame išskyrus vieną arba daugiau nurodytų anglies atomų, yra pakeisti heteroatomo liekana, kaip nurodyta “detaliame išradimo aprašyme”, arba bet kuris tinkamas jų derinys (pvz., -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂NR¹⁷-, -OP(O)(OR¹⁷)O- ir panašūs, kai R¹⁷ yra vandenilis arba (C₁₋₆)alkilas, ir bet kuris ketonas, jo tioketono arba

iminoketono darinys (pvz., hetero(C₂₋₁₀)alkilenas apima azaetileną (-CH₂NH-), 2-azapropileną (-CH₂N=CH₂-), 1-oksatrimetileną (-CH₂CH₂O-), 2-okso-3-azapentametileną, 3-aza-2-tiopentametileną, 2-oksa-3-oksopentametileną, 3-aza-2-iminopentametileną (-CH₂CH₂NHC(NH)CH₂-), 2,4-aza-2-metil-3,3-diokso-3-tiopentametileną (-CH₂NHS(O)₂N(CH₃)CH₂-), 3-hidroksi-2,4-oksa-3-okso-3-fosfapentametileną (-CH₂OP(O)(OH)OCH₂-). 3-aza-2-okso-4-karboksiheksametileną, 4-aza-1-oksa-3-oksoheksametileną, 1-tia-3-okso-4-azaheksametileną, 1-tia-1,1,3-triokso-4-azaheksametileną (-CH₂CH₂NHC(O)CH₂S(O)₂-), 3-aza-4-oksoheptametileną, 1,4,7-trioksaoktametileną, 6-aza-1-oksa-2,5-dioksooktametileną (-CH₂CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)O-), 3-aza-4-oksodekametileną ir kt).

“Heteroarilas” reiškia aromatinį monociklinį arba kondensuotą policiklinį divalentį radikalą, turintį nurodytą žiedinių atomų skaičių, kuriame kiekvienas čia esantis žiedas susideda iš 5-6 žiedinių narių ir vienas arba daugiau žiedinių atomų yra heteroatomo liekana, parinkta iš -N=, -NR¹⁷-, -O- arba -S-, kurioje R¹⁷ yra vandenilis arba (C₁₋₆)alkilas, o kiekvienas čia esantis žiedas yra sudarytas iš 5-6 žiedinių narių (pvz., hetero(C₅₋₁₄)arilas apima tienilą, furilą, pirolilą, pirimidinilą, izoksazolilą, oksaksolilą, indolilą, benzo[b]tienilą, izobenzofuranilą, purinilą, izochinolilą, pteridinilą, perimidinilą, imidazolilą, piridilą, pirazolilą, pirazinilą, chinolilą ir kt.).

“Heterocikloalkilas” reiškia cikloalkilą, kaip nurodyta aukščiau, išskyrus tai, kad vienas arba daugiau nurodytų žiedinių anglies atomų yra pakeisti heteroatomo liekana, kaip nurodyta “detaliame išradimo aprašyme” ir bet koku karbocikliniu ketonu arba jo tioketono arba iminoketono dariniu (pvz., terminas heterociklo(C₅₋₁₄)alkilas apima piperidilą, pirolidinilą, pirolinilą, imidazolidinilą, chinuklidinilą, morfolinilą ir kt.).

“Heterocikloalkilenas” reiškia cikloalkileną, kaip nurodyta aukščiau, išskyrus tai, kad vienas arba daugiau nurodytų žiedinių anglies atomų yra pakeisti heteroatomo liekana, kaip nurodyta “detaliame išradimo aprašyme” ir bet koku karbocikliniu ketonu arba jo tioketono arba iminoketono dariniu (pvz., terminas

heterociklo(C_{3-14})alkilenas apima piperidileną, pirolidinileną, pirolinileną, imidazolidinileną, chinuklidinileną, morfolinileną ir kt.).

“Heteropolicikloarilas” reiškia policikloarilą, kaip nurodyta aukščiau, išskyrus, kad vienas arba daugiau nurodytų žiedinių anglies atomų yra pakeisti heteroatomo liekana, kaip nurodyta “detaliame išradimo aprašyme” ir bet koku karbocikliniu ketonu arba jo tioketono arba iminoketono dariniu (pvz., terminas heteropoliciklo(C_{8-10})alkilas apima 3,4-dihidro-2*H*-chinolinilą, 5,6,7,8-tetrahydrochinolinilą, 3,4-dihidro-2*H*-[1,8]-naftiridinilą, 2,4-diokso-3,4-dihidro-2*H*-chinazolinilą, 3-okso-2,3-dihidrobenzo[1,4]oksazinilą ir kt.).

10 “Hidroksilas” reiškia -OH radikala.

“Imunomedijuotas uždegiminis sutrikimas” reiškia tokias ligas, kurios susietos su kamieninių ląstelių mediatorių atpalaidavimu ir pasiduodančias gydymui triptazės inhibitoriumi (pvz., tiesioginis tipas padidinto jautrumo susirgimų, tokių kaip astma, alerginis rinitas, urtikarija (dilgėlinė) ir angioedema, 15 egzeminė anafilaksija, dermatitai, tokie kaip atopinis dermatitas, padidinto išvešėjimo odos susirgimas, skrandžio opa, uždegiminis žarnų susirgimas, akies ir pavasarinis konjunktivitas, reumatinis artritas uždegiminė odos būseną ir panašūs susirgimai).

“Padidintas reaktyvumas” reiškia bronchų stenozės ir kvėpavimo takų padidinto aktyvumo, surišto su chronine astma, vėlyvąją fazę. Tikėtina, kad 20 astmatinių bronchiolių audinių padidintas reaktyvumas atsiranda dėl lėtinės uždegiminės reakcijos, kuri erzina ir pažeidžia kvėpavimo takų užtvaros epitelio sieneles ir skatina pagrindinių audinių plonėjimą.

“Sincitinė virusinė infekcija” reiškia užkratą virusu, tokiu kaip respiratorinis 25 sinicitinis virusas, sukeliantis ląstelinės protoplazminės masės susidarymą, t. y., sincitijus, per infekciją.

“Imino” reiškia =NH radikala.

“Izomeras” reiškia I formulės junginius, turinčius tą pačią molekulinę formulę, bet skirtingą struktūrą arba jų atomų ryšių seką, arba skirtingą jų atomų išsidėstymą erdvėje. Izomerai, kurie skiriasi savo atomų išsidėstymu erdvėje, 30 vadinami “stereoizomerais”. Stereoizomerai, kurie nėra vienas kito veidrodinis

- atspindys, vadinami "diastereomerais" ir stereoizomerai, kurie yra vienas kito veidrodinis atspindys, vadinami "enantiomerais" arba kartais "optiniais izomerais". Anglies atomas, surištas su keturiais skirtingais pakaitais, vadinamas "chiraliniu centru". Junginys su vienu chiraliniu centru ir turintis dvi priešingo chiraliteto enantiomerines formas, vadinamas "raceminiu mišiniu". Junginys, kuris turi daugiau negu vieną tokį centrą, turi 2^{n-1} enantiomerinių porų, kai n yra chiralinių centrų skaičius. Junginiai su daugiau negu vienu chiraliniu centru gali egzistuoti tiek kaip individualus diastereomeras, tiek ir kaip diastereomerų mišinys, vadinamas "diastereomeriniu mišiniu". Kai vienas chiralinis centras atstovauja stereoizomerą, tai jis gali būti charakterizuojamas šio chiralinio centro absoliučia konfigūracija. Absoliuti konfigūracija nurodo į pakaitų, prisijungusių prie chiralinio centro išsidėstymą erdvėje. Pakaitai, prisijungę prie chiralinio centro pagal svarbumą yra išrikiuojami pagal Cahn'o, Ingold'o ir Prelog'o *Pakaitų vyresniškumo taisyklę*, o absoliutūs deskriptoriai R ir S yra cituojami įterpinyje, einančiame po brūkšnelio ir po to eina cheminio junginio pavadinimas. I formulės junginiai, kurie turi chiralinį centrą, gali egzistuoti kaip individualūs stereoizomerai arba jų mišinys. Pagal šios paraiškos tikslus, kai nurodoma į I formulės junginio pavadinimą arba formulę, o konfigūracija yra nenurodoma, tai turi būti suprantama, kad nuoroda yra į visas galimas junginio konfigūracijas.
- 20 "Parinkta(as)" arba "pasirinktinai" reiškia, kad vėliau aprašytas įvykis arba sąlygos gali arba negali įvykti, ir kad aprašymas apima atvejus, kai įvykis arba sąlygos įvyksta, ir atvejus kai jis neįvyksta. Pavyzdžiui, frazė "pasirinktinai pakeista(as) nuo vieno iki trijų radikalų" reiškia, kad nurodyta grupė gali arba negali būti pakeista dėl tvarkos, kuri susidaro išradimo apimtyje.
- 25 " N -oksido darinys" reiškia I formulės junginio darinius, kuriuose azotas yra oksiduotoje būsenoje (pvz., $O \leftarrow N$), ir kuri turi norimą farmakologinį aktyvumą. I formulės junginių N -oksidai gali būti gaunami būdais, kuriuos žino toje srityje patyrę specialistai.
- 30 Ligos "patologija" reiškia esminę savybę, atsiradusią ir besivystančią tiek dėl ligos, tiek ir dėl struktūrinių ir funkcinių pakitimų, atsiradusių ligos eigoje.

“Farmaciškai priimtinas” reiškia tą, kuris yra naudingas farmacinių kompozicijų gamyboje, kad jis yra iš esmės saugus, netoksiškas, nei biologiškai nei kitaip nėra nepageidautinas ir gali būti vartojamas tiek veterinarinėms, tiek ir žmonių reikmėms.

- 5 “Farmaciškai priimtinos druskos” reiškia I formulės junginių druskas, kurios yra farmaciškai priimtinos, kaip apibrėžta aukščiau, ir kurios turi norimas farmakologines savybes. Tokios druskos apima rūgščių prijungimo druskas, susidarančias su nerganinėmis rūgštimis, tokiomis kaip vandenilio chloridas, vandenilio bromidas, sieros rūgštis, azoto rūgštis, fosforo rūgštis, ir panašiomis;
- 10 arba su organinėmis rūgštimis, tokiomis kaip acto rūgštis, propiono rūgštis, heksano rūgštis, heptano rūgštis, ciklopentanpropiono rūgštis, glikolio rūgštis, piruvo rūgštis, pieno rūgštis, malono rūgštis, gintaro rūgštis, obuolių rūgštis, maleino rūgštis, fumaro rūgštis, vyno rūgštis, citrinų rūgštis, benzenkarboksirūgštis, o-(4-hidroksibenzoil)benzenkarboksirūgštis, cinamono
- 15 rūgštis, migdolų rūgštis, metansulfonrūgštis, etansulfonrūgštis, 1,2-etandisulfonrūgštis, 2-hidroksietansulfonrūgštis, benzensulfonrūgštis, p-chlorbenzensulfonrūgštis, 2-naftalensulfonrūgštis, p-toluensulfonrūgštis, kamforosulfonrūgštis, 4-metilbiciklo[2.2.2]okt-2-en-1-karboksirūgštis, gliukoheptono rūgštis, 4,4'-metilenbis-(3-hidroksi-2-en-1-karboksirūgštis), 3-
- 20 fenilpropiono rūgštis, trimetilacto rūgštis, ketvirtinė butilacto rūgštis, laurilsulfonrūgštis, gliukono rūgštis, glutamo rūgštis, hidroksinaftoinė rūgštis, salicilo rūgštis, stearino rūgštis, mukono rūgštis ir panašiomis.

Farmaciškai priimtinos druskos taip pat apima ir bazių prijungimo druskas, kurios gali būti sudarytos, kai duotos rūgšties protonas gali reaguoti su

25 neorganine arba organine baze. Priimtinos neorganinės bazės apima natrio hidroksidą, natrio karbonatą, kalio hidroksidą, kalio hidroksidą, aliuminio hidroksidą ir kalcio hidroksidą. Priimtinos organinės bazės apima etanolaminą, dietanolaminą, trietanolaminą, trometaminą, N-metilgliukaminą ir panašias.

“Policikloarilas” reiškia kondensuotą policiklinį radikalą, turintį nurodytą

30 anglies atomų skaičių, kuriame iš kondensuotų žiedų bent jau vienas, bet ne visi, turi aromatinį radikalą, o kiekvienas čia esantis žiedas yra sudarytas iš 5-6 žiedinių

narių, ir bet kokio karbociklinio ketono ir jo tioketono darinio (pvz., policiklo(C₉₋₁₀)arilas apima indanilą, indenilą, 1,2,3,4-tetrahidronaftilą, 1,2-dihidronaftilą, 2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidronaftilą ir kt.).

“Provaisto dariniai” reiškia I formulės junginių darinius, kurie *in vivo* paverčiami į I formulės junginių atitinkamas nederivatizuotas formas. Tinkami provaistų dariniai apima tokius I formulės junginius, kuriuose vienas arba daugiau azoto ir/arba deguonies atomų su galimai laisvais valentingumais yra pakeisti grupe, kuri lengvai skyla *in vivo* procesuose. Pavyzdžiui, I formulės junginių provaistų dariniai gali turėti vieną arba daugiau *N*-pakeistų aminogrupių (pvz., -NH₂(R¹⁸)), *N*-pakeistus azoto atomus, įjungtus į alifatinę, aliciklinę arba aromatinę struktūrą (pvz., -N(R¹⁸)-), *N*-pakeistą imino- arba amidino-grupėmis (pvz., -C(NR¹⁸)H, -C(NR¹⁸)NH₂ arba -C(NH)NHR¹⁸), *N*-pakeistą guanidino grupėmis (pvz., -NHC(NR¹⁸)NHR¹⁸, -NHC(NH)NHR¹⁸ arba -NHC(NR¹⁸)NH₂)NH₂) ir panašius, kuriuose R¹⁸ yra

(i) -C(O)R¹⁹ arba -CH(R²⁰)OC(O)R¹⁹, kuriuose R¹⁹ yra (C₁₋₁₀)alkilas, (C₁₋₁₀)alkoksi, karbamoilas, (C₁₋₁₀)alkilkarbamoilas, di(C₁₋₁₀)alkilkarbamoilas, *cis*-2-(C₁₋₁₀)alkanoilfenilvinilas, 3-(C₁₋₁₀)alkanoiloksibutirilas, (C₃₋₁₀)cikloalkilas, hetero(C₃₋₁₀)cikloalkilas, (C₆₋₁₀)arilas arba hetero(C₅₋₁₀)arilas ir R²⁰ yra vandenilis arba (C₁₋₁₀)alkilas; (ii) -X⁷-R²¹, kuriame X⁷ yra (C₁₋₁₀)alkilenas ir R²¹ yra karboksilas; arba (iii) -C(O)OCH(R²²)OC(O)R²³, kuriame R²² yra vandenilis, (C₁₋₁₀)alkilas arba (C₃₋₁₀)cikloalkilas ir R²³ yra (C₁₋₁₀)alkilas arba (C₃₋₁₀)cikloalkilas. Priedo, I formulės junginių provaistų dariniai gali turėti vieną arba daugiau *N*-hidroksilintų imino- arba amidino-grupių (pvz., -C(NOR²⁴)H, -C(NOR²⁴)NH₂ arba -C(NH)NHOR²⁴) arba *N*-hidroksilintas guanidino grupes (pvz., -NHC(NOR²⁴)NH₂, -NHC(NH)NHOR²⁴), kuriuose R²⁴ yra vandenilis, metilas, -C(O)R²⁵ arba -CH(R²⁶)OC(O)R²⁵, kuriuose R²⁵ yra (C₁₋₁₀)alkilas arba (C₃₋₁₀)cikloalkilas ir R²⁶ yra vandenilis arba (C₁₋₁₀)alkilas; *N*-pakeistą hidroksilo grupėmis (pvz. -OR²⁷), kuriame R²⁷ yra -C(O)R¹⁹ arba -CH(R²⁰)OC(O)R¹⁹, kuriuose R¹⁹ ir R²⁰ yra nurodyti aukščiau; ir/arba karboksirūgščių esterių darinių (pvz.. -C(O)OR²⁸, kuriame R²⁸ yra (C₁₋₁₀)alkilas arba (C₃₋₁₀)cikloalkilas.

“Blokuojanti grupė” turi reikšmę, įprastai surištą su sintetine organine chemija, t.y., grupė, kuri pasirinktinai blokuoja daugiafunkciniame junginyje vieną reaktyviąją vietą tam, kad galėtų įvykti pasirinkta cheminė reakcija neblokuotoje reaktyviojoje vietoje, ir kuri gali būti lengvai nuimta, kai bus įvykdyta atrankinė reakcija.

“Užblokuoti dariniai” reiškia I formulės junginių darinius, kuriuose reaktyvioji vieta arba vietos yra užblokuotos blokuojančiomis grupėmis. I formulės junginių užblokuoti dariniai yra naudingi I formulės junginių sintezėje. Tinkamos reaktyviajam azoto atomui blokuojančiosios grupės apima *tret*-butoksikarbonilą, benziloksikarbonilą ir bet kurias kitas tinkamas aminogrupę blokuojančias grupes (pvz., žiūr. T. W. Greene, *Protective groups in Organic Syntesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981). Konkrečiai, tinkamų užblokuotų I formulės darinių pavyzdžiu yra 2-[5-(1,3-diokso-1,3-dihidroizoidol-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-karboksirūgštis.

“Terapiškai efektyvus kiekis” reiškia tą kiekį, kuris skiriamas gyvūnui ir yra efektyvus gydyti ligas.

“Gydymas” arba “gydyti” nurodo į bet kurio šio išradimo junginio skyrimą ir apimam:

(1) gyvūno apsaugą nuo susirgimo, kuris turi polinkį į susirgimą, bet dar neturi tos ligos patirties arba ligos patologijos ar simptomų požymių,

(2) ligos slopinimą, t. y., jos patologijos ir/arba simptomų vystymosi sustabdymą, arba

(3) ligos pagerėjimą, t. y., jos patologijos ir/arba simptomų sugrąžinimą į buvusią padėtį.

“Sulfo” reiškia -S(O)OH radikalą.

“Ureido” reiškia -NHC(O)NH₂ radikalą.

I formulės junginiai, tarpiniai junginiai ir pradinės medžiagos, naudojamos jų sintezėje yra vadinami pagal IUPAC nomenklatūros taisykles. Pavyzdžiui, I formulės junginiuose, kuriuose:

A drauge su B sudaro 5-guanidino-1H-benzoimidazol-2-ilą, C apima 5-(2-naft-1-iletilkarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-ilą ir X³ yra -CH₂- yra vadinamas 2-(5-

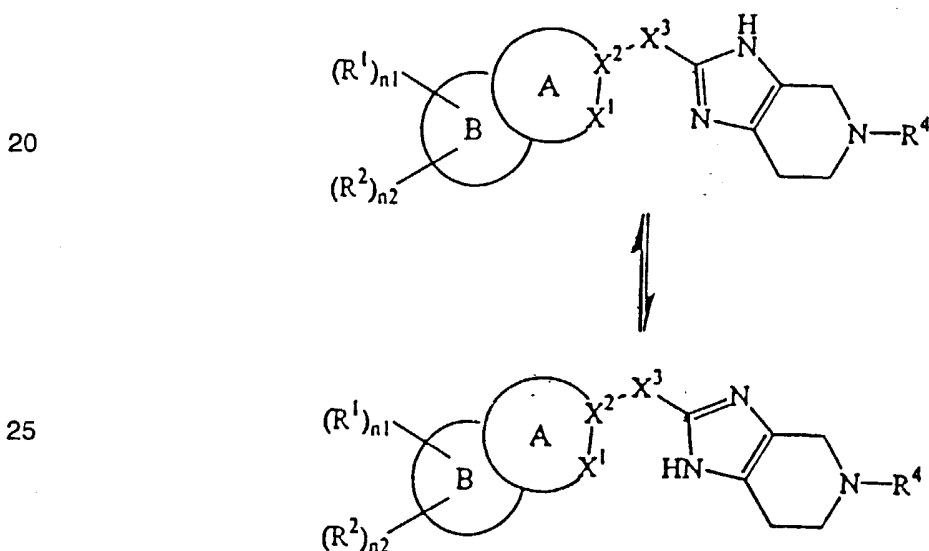
guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-naft-1-iletįl)-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidu;

A drauge su B sudaro 5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilą, C apima 6-(2-naft-1-iletįlkarbamoil)-1-metil-1*H*-benzoimidazol-2-ilą ir X^3 yra $-CH_2-$ yra vadinamas
 5 2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletįl)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidu;

A drauge su B sudaro 5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilą, C apima 6-[2-(2-karboksifenil)etįlkarbamoil]-1-(3-sulfopropil-1*H*-benzoimidazol-2-ilą ir X^3 yra $-CH_2-$ yra vadinamas
 10 2-{2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(3-sulfopropil)-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino]etįl}benzkarboksirūgštįmi; ir

A drauge su B sudaro 5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilą, C apima 6-[2-(2-metoksifenil)etįlkarbamoil]-1-(3-sulfopropil-1*H*-benzoimidazol-2-ilą ir X^3 yra $-CH_2-$ yra vadinamas
 15 3-{2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-6-[2-(2-metoksifenil)etįlkarbamoil]benzoimidazol-1-il}propan-1-sulfonrūgštįmi.

Tam tikri I formulės junginiai egzistuoja tautomerinėje pusiausvyroje. Pavyzdžiui, I formulės junginys, kuriame C yra 4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilas egzistuoja pusiausvyroje tarp sekančių formulių tautomerų:



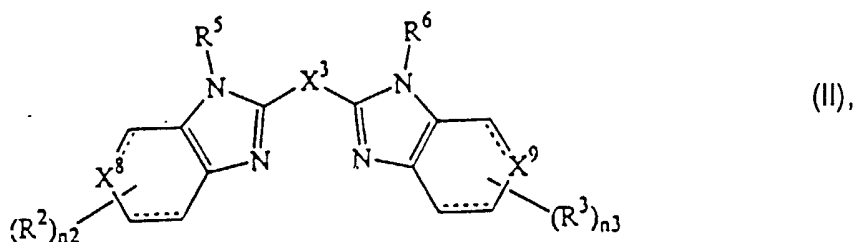
ir, vadinasi, nors šio išradimo junginiai gali būti pavadinti, pailiustruoti ir aprašyti šioje paraiškoje kaip vienas iš galimų tautomerų, turi būti suprantama,
 30 kad visi galimi tautomerai turi būti vadinami tais pačiais pavadinimais, iliustracijomis ir aprašymais. Taip, pavadinimas 2-(4-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-

benzoimidazol-2-il)etil]-1,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]piridin-5-il}-4-oksobutil)etilo benzoatas reiškia, kad apima jo tautomerus 2-(4-{2-[1-(5-guanidino-3*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-1,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]piridin-5-il}-4-oksobutil)etilo benzoatą, 2-(4-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]piridin-5-il}-4-oksobutil)etilo benzoatą ir 2-(4-{2-[1-(5-guanidino-3*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]piridin-5-il}-4-oksobutil)etilo benzoatą.

Šiuo metu pageidautini įgyvendinimai:

Nors šio išradimo plačiausias apibrėžimas yra pateiktas skyriuje "Išradimo esmė", visgi tam tikriems išradimo aspektams yra teikiama pirmenybė. Pageidautinu šio išradimo aspektu yra I formulės junginys, kuriame A drauge su B sudaro kondensuotą heterobiciklinį radikalą, kuriame A turi 5 žiedinius narius ir X^4 ir X^5 yra oksazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo arba tiazol-2-ilo žiedo gretutiniai nariai.

Pageidautinu išradimo aspektu yra junginiai, turintys II formulę:



kurioje:

brūkšniuotos linijos nepriklausomai reiškia pasirinktas jungtis;

kiekvienas R^2 nepriklausomai yra (C_{1-6}) alkilas, (C_{1-6}) alkiloksi, halogenas arba hidroksilas;

kiekvienas R^3 nepriklausomai yra (C_{1-6}) alkilas, (C_{1-6}) alkiloksi, halogenas arba hidroksilas;

X^3 yra -C(O)- arba -CR⁷R⁸-;

X^8 yra -CH(R¹)_{n1}- arba -C(R¹)_{n1}=, kuriuose R¹ yra amino(*N*₁₋₄)azolidinilas, amino(*N*₁₋₄)azolilas, (*N*₁₋₄)azolidinilas, (*N*₁₋₄)azolilas, -NHC(NH)NR⁹R⁹, -C(NR⁹)R⁹, -C(NH)NHR¹⁰, -C(NH)NR¹⁰R¹⁰ arba -CR¹¹(R¹¹)_nNH₂. arba X^8 yra -N= arba -NH(R¹)_{n1}-, kuriame R¹ yra -C(NR⁹)R⁹, -C(NH)NHR¹⁰ arba -C(NH)NR¹⁰R¹⁰, kuriuose

kiekvienas R^9 nepriklausomai yra vandenilis arba (C_{1-6}) alkilas ir kiekvienas R^{10} nepriklausomai yra (C_{1-6}) alkilas; ir

X^9 yra $-CH(R^4)-$ arba $-C(R^4)=$, kuriuose R^4 yra $-R^{12}$, $-OR^{12}$, $-N(R^{13})R^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{13})R^{12}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{12}$, $-N(R^{13})C(O)R^{12}$, $-OC(O)N(R^{13})R^{12}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{12}$, $-(CH_2)_{n4}N(R^{13})C(O)N(R^{13})R^{12}$, $-OP(O)(OR^{13})OR^{12}$ arba $-C(O)N(R^{14})CH(COOH)R^{12}$, arba X^9 yra $-N=$ arba $-N(R^4)-$, kuriuose R^4 yra $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{12}$, $-OC(O)N(R^{13})R^{12}$ arba $-C(O)N(R^{14})CH(COOH)R^{12}$, kuriuose R^{12} , R^{13} ir R^{14} yra tokie, kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė".

Pageidautinu išradimo aspektu yra junginiai, turintys I formulę, kurioje:

R^5 yra vandenilis arba (C_{1-4}) alkilas, R^6 yra vandenilis arba (C_{1-4}) alkilas, kuriuose alkilas yra pasirinktinai pakeistas nuo vieno iki dviejų pakaitų, nepriklausomai parinktų iš (C_{1-4}) alkiloksi, hidroksilo ir sulfo-grupės, R^7 yra vandenilis arba metilas ir R^8 yra vandenilis, metilas arba hidroksilas;

R^8 yra $-CH(R^4)-$ arba $-C(R^1)_{n1}=$, kuriuose R^1 yra aminometilas, 1-aminociklopropilas, 2-aminoimidazol-1-ilas, 2-amino-1,1-dimetiletilas, imidazolilas, tetrazolilas, $-(CH_2)NHC(NR^9)R^9$, $-(CH_2)_xNHC(NH)NR^9R^9$ ir $-C(NR^9)R^9$, kuriuose kiekvienas R^9 nepriklausomai yra vandenilis arba metilas, arba X^8 yra $-N(R^1)_{n1}-$, kuriame R^1 yra $-C(NR^9)R^9$, $-C(NH)NHR^{10}$ arba $-C(NH)NR^{10}R^{10}$, kuriuose kiekvienas R^9 nepriklausomai yra vandenilis arba metilas ir kiekvienas R^{10} yra metilas, kuriuose bet kuri alifatinė arba aliciklinė liekana, turinti R^1 pasirinktinai yra pakeista vienu arba dviem pakaitais, nepriklausomai parinktais iš metilsulfonilo ir karboksilo;

X^9 yra $-CH(R^4)=$, kuriame R^4 yra $-R^{12}$, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{12}$, arba $-C(O)N(R^{14})CH(COOH)R^{12}$, kuriuose R^{13} ir R^{14} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba (C_{1-6}) alkilas; R^{12} yra $-R^{15}$ arba $-X^6-(R^{15})_{n15}$, kai X^6 yra (C_{1-10}) alkilenas arba hetero (C_{2-10}) alkilenas, o kiekvienas R^{15} nepriklausomai yra vandenilis, (C_{6-14}) arilas, ciklo (C_{3-14}) alkilas, policiklo (C_{6-14}) arilas, heteropoliciklo (C_{6-14}) arilas, heterociklo (C_{3-14}) alkilas arba hetero (C_{5-14}) arilas;

bet kuri alifatinė arba aliciklinė liekana, turinti R^4 , pasirinktinai pakeista nuo vieno iki penkių pakaitų, nepriklausomai parinktų iš (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksikarbonilo, amino, karbamoilo, karboksilo ir hidroksilo; ir

bet kuri aromatinė liekana, turinti R^{15} , pasirinktinai pakeista nuo vieno iki trijų pakaitų, nepriklausomai parinktų iš (C_{1-4}) alkilo, (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksikarbonilo, karbamoilo, karboksilo, ciano, ciklo (C_{3-6}) alkiloksi, halogeno, hetero (C_{1-8}) alkilo, hetero (C_{1-8}) alkilkarbonilo, hetero (C_{5-6}) arilo, ir trifluormetilo; ir jų *N*-oksidų dariniai, provaistų dariniai, blokuoti dariniai, individualūs izomerai, izomerų mišiniai ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

Pageidautinu išradimo aspektu yra I formulės junginiai, kurioje:

A drauge su B sudaro 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilą, kuriame n_2 yra 0 ir R^1 yra $-C(NR^9)R^9$, arba A drauge su B sudaro 1*H*-benzoimidazol-2-ilą arba 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-benzoimidazol-2-ilą, kurioje R^1 yra aminometilas arba guanidinas, o kiekvienas R^2 nepriklausomai yra halogenas arba hidroksilas;

C apima 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilą arba 1*H*-benzoimidazol-2-ilą, kuriuose R^4 yra $-C(O)X^6-R^{15}$, $-C(O)OX^6-R^{15}$ arba $-C(O)NHX^6-R^{15}$, kuriuose X^6 yra (C_{1-4}) alkilenas arba hetero (C_{2-4}) alkilenas ir R^{15} yra (C_{6-10}) arilas, (C_{6-10}) ariloksi, policiklo (C_{6-10}) arilas, (C_{6-10}) ariloksi, policiklo (C_{5-10}) arilas, hetero (C_{5-10}) arilas, hetero (C_{5-10}) ariloksi arba heteropoliciklo (C_{6-14}) arilas; ir

bet kuri aromatinė liekana, turinti R^{15} , pasirinktinai pakeista nuo vieno iki trijų pakaitų, nepriklausomai parinktų iš (C_{1-4}) alkilo, (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksikarbonilo, karboksilo, karbamoilo, halogeno, hidroksilo, ir tetrazol-1-ilo; ir jų *N*-oksidų dariniai, provaistų dariniai, blokuoti dariniai, individualūs izomerai, izomerų mišiniai ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

Pageidautinu išradimo aspektu yra junginiai, turintys I formulę, kurioje n_1 yra 0, o kiekvienas R^2 nepriklausomai yra halogenas arba hidroksilas, konkrečiai:

2-(2-{2-[1-(4,6,7-trifluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis;

2-(2-{2-[1-(5,6-difluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis;

2-(2-{2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)butilo benzoatas;

2-(2-{2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)propilo benzoatas; ir

5 2-(2-{2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)izobutilo benzoatas.

Pageidautinu išradimo aspektu yra junginiai, turintys I formulę, kurioje R¹ yra aminometilo guanidinas, konkrečiai:

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-
10 benzoimidazol-5-karboksamidas;

2-(4-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-5-il}-4-oksobutil)etilo benzoatas;

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(2,3-dihidroksi)propil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas;

15 2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilkarbonil)-3-(2,3-dihidroksi)propil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas;

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(3-hidroksi)propil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas;

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(2-hidroksi)propil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas;

2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-[2-(2-karbamoilfenoksi)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas;

2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-[2-(2-karbamoil-4-chlorfenoksi)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas;

25 4-chlor-2-[2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonil}amino)etoksi]benzenkarboksirūgštis;

5-chlor-2-[2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonil}amino)etoksi]benzenkarboksirūgštis;

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-
30 benzoimidazol-5-karboksamidas; ir

2-(5-aminometil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletįl)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas.

Pageidautinu išradimo aspektu yra junginiai, turintys I formulę, kurioje C turi 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilą ir R¹ yra -C(NH)R⁹, konkrečiai:

- 5 2-[2-(2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]benzenkarboksirūgštis;
2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletįl)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas;
2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilkarbonil]-3-
10 metil-*N*-(2-naft-1-iletįl)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas;
2-(5-iminometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletįl)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas;
2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-(2-hidroksi-2-naft-1-iletįl)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas;
15 2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-[2-(2-hidroksinaft-1-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas;
2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-[2-(4-hidroksinaft-1-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas;
2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-
20 metil-*N*-(2-naft-1-iletįl)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas;
2-[2-(2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]etilo benzoatas;
2-[2-(2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-(2-metoksietil)-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]-
25 benzenkarboksirūgštis;
2-[2-(2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-5-ilkarbonilamino)etoksi]etilo benzoatas; ir
2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-
30 metil-*N*-[2-(2-tetrazolilfenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas.

Farmakologija ir pritaikymas:

Šio išradimo junginiai yra serino proteazės inhibitoriais ir, kaip tokie, yra naudingi gydyti ligas, susijusias su padidintu serino proteazės aktyvumu.

5 Konkrečiai, šio išradimo junginiai yra triptazės inhibitoriai ir yra naudingi gydyti ligas, susijusias su padidintu triptazės aktyvumu. *In vitro* protokolai apie potencialių inhibitorių atranką, kaip ir jų gebėjimą inhibuoti triptazę jau yra žinomi. Žiūr., pvz., Sturzebecher *et al.* (1992), *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 373:1025-1030. Paprastai šiose analizėse išmatuojama chromogeninių medžiagų peptidų

10 pagrindu fermentų indukuota hidrolizė. Pavyzdinio būdo detalės, kaip išmatuoti triptazės inhibavimo aktyvumą, yra aprašytos žemiau.

Priedo, šio išradimo junginių aktyvumas gali būti įvertintas vienu iš eilinių gyvulių astmos modeliu *in vivo*. Žiūr., Larson, "Experimental Models of Reversible Airway Obstruction" ("Grįžtamosios kvėpavimo takų obstrukcijos

15 eksperimentiniai modeliai"), in THE LUNG: SCIENTIFIC FOUNDATIONS, Crystal, West *et al.*, eds., Raven Press, New York, 1991; Warner *et al.* (1990), *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141:253-257. Idealus gyvulių modelis turi atkartoti pagrindinius klinikinius ir fiziologinius žmogaus astmos požymius, apimant: kvėpavimo takų padidintą reaktuvumą cheminiams mediatoriams ir fizikiniams stimulatoriams;

20 grįžtamąją kvėpavimo takų obstrukciją vaistais, naudojamais žmogaus astmai gydyti (β -adrenoblokatoriai, metilksantinai, kortikosteroidai ir panašūs); kvėpavimo takų uždegimą su aktyvuotų leukocitų uždegimu; ir chroniškus uždegiminius išsigimimo pakitimus, tokius kaip pagrindinės membranos suketėjimas, lygiųjų raumenų hipertrofija ir epitelio pažeidimas. Gyvulių rūšys,

25 kaip gyvūnų modeliai, yra pelės, žiurkės, jūros kiaulytės, triušiai, šunys ir avys. Visi turi tam tikrų apribojimų, todėl tinkamas gyvūno modelio pasirinkimas priklauso nuo to, koks klausimas turi būti išspręstas.

Pirminė astmatinė reakcija gali būti įvertinta su jūros kiaulytėmis, šunimis ir ypatingai su baseto-kurto hibridu, kuris išvysto nespecifinį kvėpavimo takų

30 padidintą reaktyvumą į eilę nealerginančių medžiagų, tokių kaip metacholinas ir citrinų rūgštis. Kai kurios atrinktos avys rodo dvigubą reakciją paveikus antigenų

su *Ascaris* baltymais. Dvigubai reaguojantiems gyvūnams po 6-8 valandų poveikio pirminę astmatinę reakciją lydi (IAR) vėlyvoji astmatinė reakcija (LAR). Hiperjautrumas į cholinerginį agonistą karcholį padidėja po 24 valandų po poveikio antigenų tiems gyvūnams, kurie rodo LAR.

- 5 Buvo panaudotas alerginės avies modelis (žiūr. žemiau), kad būtų galima įvertinti šio išradimo junginių potencialų antiastmatinį efektą. Kompozicijų, turinčių šio išradimo junginių skyrimas alerginėms avims tiek per burną, tiek ir inhaliacijų arba aerozolių pavidalu, prieš arba specifinių alergenų poveikio metu parodo, kad tokios kompozicijos iš esmės sumažina arba panaikina vėlyvąją astmatinę
10 reakciją ir atitinkamą padidintą reaktyvumą.

Šio išradimo junginiai yra naudingi gydyti kitus imunomedijuotus uždegiminius sutrikimus, kuriems triptazės aktyvumas sukelia patologinę būseną. Tokios ligos apima uždegimines ligas, susijusias su kamieninėmis ląstelėmis, tokiomis kaip reumatinis artritas, konjunktyvitas, reumatinė spondiliozė,
15 osteoartritas, podagrinis artritas ir kitos artritų būsenos, uždegiminis žarnų susirgimas, skrandžio opa ir įvairios odos būklės. Toliau, šio išradimo junginiai gali būti naudojami gydyti sincitines virusines infekcijas.

Šio išradimo junginių efektyvumas gydyti daugybę imunomedijuotų uždegiminių sutrikimų gali būti įvertintas tiek *in vitro*, tiek ir *in vivo* metodais. Taip,
20 šio išradimo junginių priešuždegiminis efektyvumas gali būti pademonstruotas gerai žinomais bandymais, pavyzdžiui, grįžtamojo pasyvaus sąnario reakcijos (RPAR)-PAW technika (žiūr., pvz., Gangly *et al.* (1992), US Patentas Nr. 5126352). Bandymai nustatyti junginių terapinę vertę gydant įvairias odos būkles, tokias kaip labai išvešėjusias odos ligas, yra gerai žinomi, pavyzdžiui, arachidono rūgšties
25 pelės ausiai testas (*Id*). Šio išradimo junginiai gali būti įvertinti pagal jų antiopinį aktyvumą pagal būdus, aprašytus Chiu *et al.* (1984), *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 270:128-140.

Šio išradimo junginių efektyvumas blokuojant ląstelių susiliejamą, kylantį dėl sincitinės virusinės infekcijos gali būti įvertintas metodais, pagrindinai pateiktais
30 Tidwell *et al.*, *J. Med. Chem.*, 26:294-298 (1983).

Kompozicijos ir skyrimas:

Pagal šį išradimą pacientams, kenčiantiems nuo imunomedijuojamų uždegiminių sutrikimų, yra skiriamas terapiškai arba farmaciškai efektyvus šio
5 išradimo junginių kiekis. Pagal vieną iš išradimo įgyvendinimų, šio išradimo kompozicijos yra naudingos apsaugoti arba palengvinti astmą. Panaudojant šio išradimo kompozicijas astmos gydyme, junginiai gali būti skiriami profilaktiškai prieš paveikiant alergenų arba kitu pagreitinančiu faktoriumi, arba jau po tokio poveikio. Šio išradimo junginiai yra ypatingai veiksmingi pagerinant audinių
10 destruktijos vėlyvą fazę, stebimą tiek sezoninio, tiek ir nuolatinio rinito atvejais. Kitas šio išradimo aspektas yra nukreiptas į kitų imunomedijuojamų uždegiminių sutrikimų, susijusių su kamieninėmis ląstelėmis, tokių kaip urtikarija (dilgėlinė) ir angioedema, ir egzeminis dermatitas (atopinis dermatitas) ir anafilaksija, o taip pat labai išvešėjusi odos liga, skrandžio opa ir panašios, profilaktiką ir gydymą. Dar
15 kitame įgyvendinime šio išradimo junginiai yra naudojami gydyti sincitines virusines infekcijas, ypatingai kvėpavimo sincitinių virusų infekcijas.

Kompozicijos, turinčios šių junginių, gali būti skiriamos terapiniam ir/arba profilaktiniam gydymui. Terapiniame panaudojime kompozicijos skiriamos nuo ligos jau kenčiantiems pacientams, kaip aprašyta aukščiau tokiais kiekiais, kurie
20 gali išgydyti arba bent jau dalinai pagerinti ligos simptomus arba jos komplikacijas. Tam atitinkantis kiekis yra nurodytas kaip "terapiškai efektyvus kiekis arba dozė". Kiekiai, efektyvūs tokiame panaudojimui priklausys nuo ligos sunkumo ir jos eigos, ankstesnio gydymo, paciento sveikatos būsenos ir reakcijos į vaistus, bei gydančio gydytojo kompetencijos.

25 Profilaktiniame pritaikyme kompozicijos, turinčios šio išradimo junginių, yra skiriamos pacientui, pasiduodančiam arba, apskritai imant, konkrečios ligos rizikos kiekiu, galinčiu apsaugoti arba pagerinti simptomų pasireiškimą. Toks nurodytas kiekis turi būti "profilaktiškai efektyvus kiekis arba dozė". Jis gali būti skiriamas per burną arba inhaliacijos būdu. Tokiame panaudojime tikslus kiekis
30 vėl gi priklauso nuo ligonio sveikatos būklės, kūno masės ir panašiai.

Jeigu kartą pavyko pagerinti paciento būseną, tai, jeigu reikia, gali būti skiriama tik palaikomoji dozė. Atitinkamai, dozė arba skyrimo dažnis, arba abu, kaip simptomų funkcija gali būti sumažinti iki tokio lygio, prie kurio palaikoma pagerėjusi būseną. Kai simptomai pasiekia norimą lygį, tai gydymas gali būti nutrauktas. Tačiau, per ilgą laiko tarpą pacientas protarpiais gali reikalauti gydymo, nes ligos simptomai gali recidyvuoti.

Bendrai paėmus, šio išradimo junginių tinkama efektyvi dozė recipientui yra nuo 0,05 iki 1000 miligramų (mg) per dieną ribose, geriau, kai nuo 0,1 iki 100 mg per dieną. Geriau, kai norima dozė skiriama atitinkamais intervalais per vieną, du, tris, keturis arba daugiau kartų (subdozių) per dieną. Subdozės gali būti skiriamos kaip dozuotos vaisto formos vienetas, pavyzdžiui, turinčios nuo 0,01 iki 1000 mg, dar geriau, kai nuo 0,01 iki 100 mg aktyvaus ingrediento dozuotos vaisto formos vienetė.

Kompozicijos, naudojamos gydymui gali būti įvairių vaisto formų. Jos apima, pavyzdžiui, kietas, pusiau kietas ir skystas dozuotas vaisto formas, tokias kaip tabletės, padengtas enterotirpia danga tabletes, piliules, miltelius, skystus tirpalus arba suspensijas, liposomas, tirpalus, skirtus injekcijoms arba infūzijoms. Inhaliuojami preparatai, tokie kaip aerozoliai, yra taip pat vartojami. Pageidautinos vaistų formos yra tokios, kurios tinka vartoti per burną, per nosį, vietiškai arba parenteraliai, bet būtų pageidautina, kad pirmenybė būtų teikiama tokiai vaisto formai, kuri turėtų patogų terapinį panaudojimą. Ypatingai pageidautinos vaisto formos būtų tokios, kurios tikėtų vartoti per nosį arba aerozolis. Būdai pagaminti vaisto formą ir farmacinės kompozicijas, turinčias šio išradimo junginių yra gerai žinomi ir aprašyti, pavyzdžiui, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES ir THE MERCK INDEX, 11-tas leidimas, (Merck & Co. 1989).

Kadangi šio išradimo aktyvųjį ingredientą galima skirti vieną, tai pageidautina, kad jis būtų pateiktas kaip vaisto formos dalis. Šio išradimo vaisto formos sudarytos bent jau iš vieno čia aprašyto junginio, kurio paimama terapiškai arba farmaciškai efektyvi dozė, kartu su farmakologiškai priimtinu nešikliu. Farmacinės kompozicijos taip pat turės šio išradimo junginių tokiomis koncentracijomis, kurios iš esmės atitiktų atitinkamą dozę. Pavyzdžiui, jeigu

atitinkama dozė sudaro 0,05 mg/dienai, tai išradimo junginio farmacinėje kompozicijoje sudarytų 0,05 mg/dozei, kai per dieną suvartojama viena dozė. Inhaliacijoms arba aerozoliams skirtose kompozicijose šio išradimo junginių koncentracijos iš esmės priklausys nuo dozės kiekio. Šio išradimo junginių inhaliacijoms arba aerozoliams skirtų kompozicijų įprastos koncentracijos būtų nuo maždaug 0,01 iki maždaug 30 mg/ml. Vaisto formos gali turėti kitų kliniškai naudingų junginių, tokių kaip β -adrenoblokatorių (pvz., albuterolio, terbutalino, formoterolio, fenoterolio ir prenalino) ir kortikosteroidų (pvz., beklometazomo, triamsinolono, flunizolido ir deksametazono).

10

Chemija:

Bendrai, šio išradimo junginiai yra susintetinti naudojant standartines metodikas ir reagentus, žinomus tiems, kurie yra patyrę šioje srityje. Pažymima, kad jungtys tarp įvairių funkcinų grupių dažniausiai apima anglies jungtį į amido arba karbamido grupių azotą, karbamato grupės deguonį arba karbonilo grupės anglies atomą. Tie, kurie patyrę šioje srityje atpažins, kad būdai ir reagentai sudaryti šias jungtis yra gerai žinomi ir legvai prieinami. Žiūr., pvz.. March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4-tas leid., (Wiley. 1992), Larock, COMPREHENSIVE ORGANIC TRANSFORMATIONS (VCH 1989); ir Furniss *et al.*, VOGEL'S TEXTBOOK OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY, 5-tas leid., (Longman 1989), iš kurių kiekvienas čia įtrauktas į nuorodas.

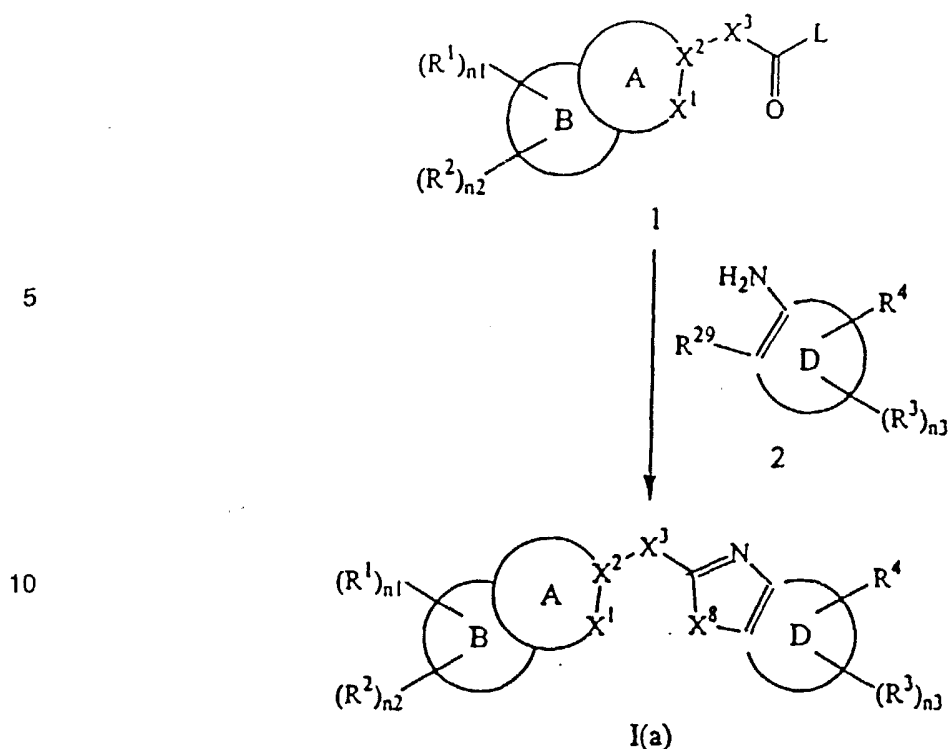
20

I formulės junginiai, kurioje X^4 ir X^5 yra oksazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo arba tiazol-2-ilo gretutiniai nariai, gali būti susintetinti pagal būdą, pateiktą šioje reakcijos scheme:

25

1 schema

30



kurioje L yra pasišalinanti grupė, D kartu su vinileno liekana, su kuria ji yra
 15 kondensuota, apima monociklinį arba kondensuotą biciklinį divalentį radikalą,
 turintį nuo 5 iki 15 žiedinių atomų, kai kiekvienas žiedas turi nuo 5 iki 7 žiedinių
 atomų, o kiekvienas žiedinis atomas pasirinktinai yra heteroatomas, R^{29} yra -OH, -
 NHR^6 , arba -SH, X^8 yra -O-, $-NR^6$ - arba -S- ir n_2 , n_3 , n_4 , A, B, X^1 , X^2 , X^3 , X^5 , R^1 , R^2 ,
 R^3 , R^4 ir R^5 yra tokie, kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė".

20 I formulės junginiai, kurioje X^4 ir X^5 yra oksazol-2-ilo, 1H-imidazol-2-ilo arba
 tiazol-2-ilo gretutiniai nariai (I(a) formulė), gali būti susintetinti reaguojant I
 formulės junginiui arba jo blokuotam dariniui su 2 formulės junginiu arba jo
 blokuotu dariniu ir po to, jeigu reikia, deblokuojama. Reakcija tarp I ir II formulių
 junginių gali vykti lengvai, tačiau geriau vyksta dalyvaujant 1,3-dimetil-3,4,5-
 25 tetrahidro-2(1H)-pirimidinonui (DMPU) arba polifosforo rūgščiai 160-200 °C, dar
 geriau 180-190 °C temperatūroje, ir reikia nuo 1 iki 5 valandų, kad reakcija
 pasibaigtų (pvz., žiūr. žemiau 4(d), 6(h), 8(k), 9(d) ir 10 (d) pavyzdžius).
 Deblokavimas gali būti vykdomas bet kuriomis priemonėmis kurios nuima
 blokuojančią grupę ir su priimtina išeiga duoda norimą produktą (pvz., žiūr.
 30 žemiau 2(g) pavyzdį).

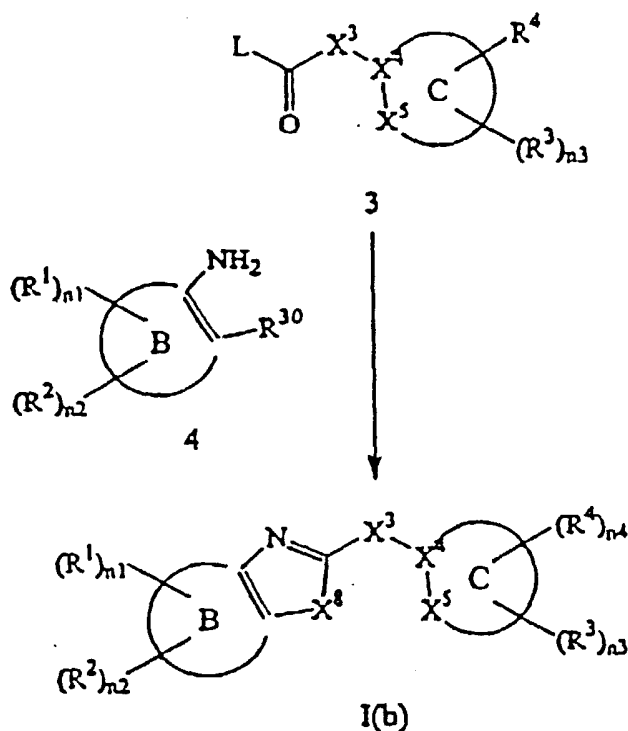
Panašiu būdu junginiai, turintys I formulę, kurioje X^1 ir X^2 yra oksazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo arba tiazol-2-ilo gretutiniai nariai, gali būti susintetinti pagal būdą, pateiktą šioje reakcijos schemeje:

5

2 schema

10

15



kurioje L yra pasišalinanti grupė, R^{30} yra -OH, -NHR⁵ arba -SH, XS⁸ yra -O-, -NR⁶- arba -S- ir n₂, n₃, n₄, B, C, X¹, X³, X⁵, R¹, R², R³, R⁴ ir R⁶ yra tokie, kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" (pvz., žiūr. žemiau 2(e) ir 7(h) pavyzdžius).

Čia aprašytų junginių ir tarpinių junginių išskyrimas ir gryninimas gali būti įgyvendintas, jeigu pageidaujama, bet kuriuo iš tinkančių atskyrimo arba gryninimo būdų, tokių kaip, pavyzdžiui, filtravimas, ekstrahavimas, kristalizavimas, kolonėlių chromatografija, plonasluoksnė chromatografija, storasluoksnė chromatografija, didelio slėgio skysčių chromatografija (HPLC) arba derinant minėtus būdus. Tinkamų atskyrimo ir išskyrimo būdų specialia iliustracija gali būti nuorodos į čia žemiau pateiktus pavyzdžius. Tačiau, žinoma, gali būti naudojami ir kiti atitinkami atskyrimo ir išskyrimo būdai. Branduolių magnetinio rezonanso (BMR) spektrai buvo užrašyti General Electric "QE Plus" spektrometru (300 MHz).

Infraraudonieji (IR) spektrai buvo užrašyti Perkin-Elmer 1600 Fourier Transform IR (FTIR) spektrometru. Analitinė HPLC buvo atliekama ultragreituoju baltymų mikroanalizatoriumi, Michrom BioResources, Inc. su įrengta PLRP kolonėle, 1 mm × 15 mm. Preparatyvinė HPLC buvo atliekama Gilson LC, naudojant VYDAC 1 × 25 cm C₁₈ atvirkštinės fazės (RP) kolonėlę arba Waters Prep LC2000 sistemą, naudojant VYDAC 5 × 25 cm C₁₈ RP kolonėlę. Masių spektrai (MS) buvo gauti Finnigan SSQ 710, turinčiu ESI šaltinį tiesiogine infūzija arba HPLC MS (ultragreitas baltymų mikroanalizatorius, C₁₈ 2 mm × 150 mm kolonėlė). Jeigu kitaip nenurodyta, tai visi reagentai ir įranga buvo pagaminti arba pagal publikuotas metodikas, arba įsigijami prekyboje iš tokių firmų kaip Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI), Sigma Chemical Co. (St. Louis MO) ir INC Chemical Co. (Irvine, CA). Metodikos, naudojamos įvykdyti sintezes, aprašytos žemiau, bus pripažintos patyrusių šioje srityje specialistų kaip įprastinės (žiūr., pvz., aukščiau nurodytus March, Larock arba Furniss).

15

I formulės jungių papildomi gavimo būdai:

I formulės junginiai gali būti gauti kaip farmaciškai priimtinos rūgščių prijungimo druskos, reaguojant I formulės junginiui laisvos bazės formoje su farmaciškai priimtina nerganine arba organine rūgštimi. Atitinkamai, farmaciškai priimtinos I formulės junginių bazių prijungimo druskos gali būti gaunamos reaguojant I formulės junginiams su farmaciškai priimtinomis nerganinėmis arba organinėmis bazėmis. Neorganinės ir organinės rūgštys bei bazės, tinkančios gauti I formulės junginių farmaciškai priimtinas druskas yra pateiktos paraiškos nuorodų dalyje. Atitinkamai, I formulės junginių druskų formos gali būti gautos naudojant pradinių medžiagų arba tarpinių junginių druskas.

I formulės junginių laisvos rūgštys arba laisvos bazės gali būti gautos iš atitinkamų bazių prijungimo druskų arba rūgščių druskų prijungimo formų. Pavyzdžiui, I formulės junginiai rūgščių prijungimo formoje gali būti paversti į atitinkamas laisvas bazes paveikiant atitinkama baze (pvz., amonio hidroksido tirpalu, natrio hidroksidu ir kt.). I formulės junginiai bazių prijungimo formoje gali

30

būti paversti į atitinkamas laisvas rūgštis paveikiant atitinkama rūgštimi (pvz., vandenilio chloridu ir kt.).

I formulės junginių *N*-oksidai gali būti gauti metodais, kurie žinomi tiems, kurie turi patirties šioje srityje. Pavyzdžiui, *N*-oksidai gali būti gauti paveikiant I formulės junginio neoksiduotą formą oksiduojančiu agentu (pvz., trifluorperoksiacto rūgštimi, peroksiipieno rūgštimi, benzenperoksikarboksirūgštimi, peroksiacto rūgštimi, *meta*-chlorperoksibenzenkarboksirūgštimi ir kt.) tinkamame inertiniame organiniame tirpiklyje (pvz., halogenintame angliavandenilyje, tokiame kaip metileno chloridas) apie 0 °C temperatūroje. Taip pat I formulės junginių *N*-oksidai gali būti gauti iš atitinkamų pradinių medžiagų *N*-oksidų.

I formulės junginiai neoksiduotoje formoje gali būti gauti iš I formulės junginių *N*-oksidų paveikiant redukuojančiu agentu (pvz., siera, sieros dioksidu, trifenilfosfinu, ličio borhidridu, natrio borhidridu, fosforo trichloridu, tribromidu ir kt.) tinkamame inertiniame organiniame tirpiklyje (pvz., acetonitrile, etanolyje, vandeniniame dioksane ir kt.) nuo 0 iki 80 °C temperatūroje.

I formulės junginių provaistų dariniai gali būti gaunami būdais, kuriuos žino eiliniai šios srities specialistai (pvz., žiūr. žemiau 12 pavyzdį). Detaliau apie provaistus ir jų gavimą žiūr. Saulnier *et al.* (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 4:1985).

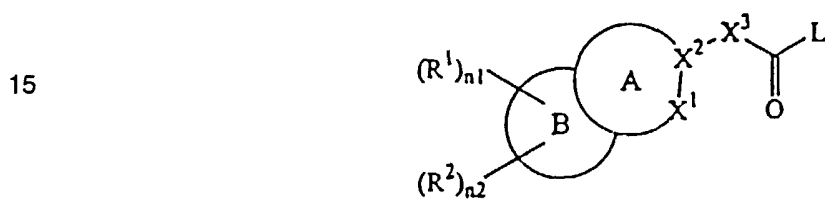
I formulės junginių blokuotieji dariniai gali būti pagaminti būdais, kuriuos žino eiliniai šios srities specialistai. Detalus metodikų, tinkančių blokavimo grupių sukūrimui ir jų deblokavimui aprašymas gali būti rastas T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981.

I formulės junginiai gali būti susintetinti kaip jų individualūs stereoizomerai reaguojant junginio raceminiam mišiniui su optiškai aktyviu skaidančiu agentu, kad sudarytų diastereomerinių junginių porą, diastereomerus atskiriant ir išgaunant optiškai gryną enantiomerą. Kadangi enantiomerų atskyrimas gali būti įvykdytas naudojant I formulės junginių kovalentinius diastereomerinius darinius, tai pirmenybė teikiama disociuojantiems kompleksams (pvz., kristalinėms diastereoizomerinėms druskoms). Diastereomerai turi skirtingas fizikines savybes

(pvz., lydymosi temperatūros, virimo temperatūros, tirpumus, reaktyvumus ir kt.) ir dėl tokių skirtumų gali būti lengvai atskiriami. Diastereomerai gali būti atskirti chromatografiškai, arba dar geriau, atskyrimo/perskyrimo technika, paremta tirpumo skirtumais. Optiškai grynas enantiomeras yra išgaunamas per skaidantį agentą bet kuriomis praktinėmis priemonėmis, kurios nesukeltų racemizacijos. Detaliau metodikų, aprašančių ir tinkančių atskirti junginių stereoizomerus nuo raceminių mišinių, gali būti randama knygoje Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

10 Apibendrinant, šio išradimo aspektu yra I formulės junginių gavimo būdas, kuris apima:

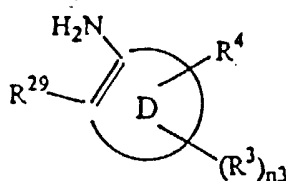
(a) 1 formulės junginio arba jo blokuoto darinio



1

reagavimą su 2 formulės junginiu arba jo blokuotu dariniu:

20



2

25

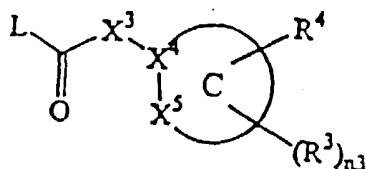
kurioje L yra pasišalinanti grupė, D kartu su vinileno liekana, prie kurios ji yra kondensuota, apima monociklinius arba kondensuotus biciklinius divalenčius radikalus, turinčius nuo 5 iki 15 žiedinių atomų, kuriuose kiekvienas žiedas turi nuo 5 iki 7 žiedinių atomų, o kiekvienas žiedinis atomas pasirinktinai yra heteroatomas, R^{29} yra $-OH$, $-NHR^6$ arba $-SH$ ir $n1$, $n2$, $n3$, A, B, X^1 , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ir R^6 yra tokie, kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" ir po to, jeigu reikia,

30

deblokavimą, gaunant I formulės junginį, kurioje X^4 ir X^5 yra oksazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo arba tiazol-2-ilo žiedų gretutiniai nariai; arba

(b) 3 formulės junginio arba jo blokuoto darinio:

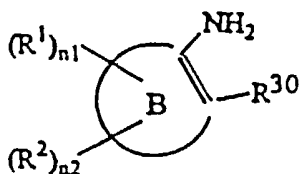
5



3

10

reagavimą su 4 formulės junginiu arba jo blokuotu dariniu:



15

4

kurioje L yra pasišalinanti grupė, R^{30} yra -OH, -NHR⁵ arba -SH, ir n_1 , n_2 , n_3 , B, C, X^3 , X^4 , X^5 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ir R^5 yra tokie, kaip nurodyti skyriuje "Išradimo esmė" ir po to, jeigu reikia, deblokavimą, gaunant I formulės junginį, kurioje X^1 ir X^2 yra oksazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo arba tiazol-2-ilo žiedų gretutiniai nariai;

20

(c) pasirinktinai tolimesnį I formulės junginio pavertimą į farmaciškai priimtą druską;

(d) pasirinktinai tolimesnį I formulės junginio druskos formos pavertimą į nedruskos formą;

25

(e) pasirinktinai tolimesnį I formulės junginio neoksiduotos formos pavertimą į farmaciškai priimtą *N*-oksidadą;

(f) pasirinktinai tolimesnį I formulės junginio *N*-oksido formos pavertimą į neoksiduotą formą;

30

(g) pasirinktinai tolimesnį I formulės junginio nederivatizuotos formos pavertimą į farmacinį provaisto darinį; ir

(h) pasirinktinai tolimesnį I formulės junginio provaisto darinio pavertimą į jo nederivatizuotą formą.

Pavyzdžiai:

- 5 Sekantys pavyzdžiai yra pateikiami daugiau iliustraciniais tikslais ir jokių būdu nėra sudaryti kaip limituojantys išradimo apimtį. Tie, kurie patyrę šioje srityje supras, kad kai kurios variacijos ir modifikacijos gali būti atliktos šio išradimo apimtyje.

10

1 PAVYZDYS

2-Naft-2-iletilaminas

- Tirpalas, kurį sudaro 2-naft-2-iletanolis (0,5 g, 2,9 mmol) sausame DMF-de (5 ml) azoto atmosferoje sujungtas su difenilfosforilazidu (0,74 ml, 3,42 mmol) ir
- 15 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-enu (0,47 ml, 3,14 mmol). Mišinys šildytas 65 °C temperatūroje 3 valandas ir po to padalintas tarp vandens ir dietileterio. Vandeninis sluoksnis atskirtas ir išekstrahuotas dietileteriu. Sujungti organiniai sluoksniai perplauti 3 N vandenilio chloridu, po to sočiu natrio bikarbonatu, džiovinti (MgSO₄), perfiltruoti ir sukonzentruoti rotoriniu garintuvu. Nuosėdos
- 20 ištirpintos THF-ne (5 ml), o gautas tirpalas sujungtas su trifenilfosfinu (1g, 3,81 mmol), maišomas 2 valandas kambario temperatūroje, praskiestas vandeniu (100 ml), maišytas 3 valandas, praskiestas koncentruotu vandenilio chloridu (0,33 ml), duoda nuosėdas, kurios, apdorotos etanolio (5 ml), ištirpina nuosėdas, po to lėtai pridėta dietileterio, gaunant baltas nuosėdas. Šios baltos nuosėdos nufiltruotos,
- 25 perplautos dietileteriu ir išdžiovintos vakuume, duoda 2-naft-2-iletilamino hidrochloridą (0,447 g, 75 % išeiga);

¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8,18 (pl. s, 3H), 7,82-7,88 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,38-7,48 (m, 3H); 3,07 (m, 4H).

30

Sintetinant pagal 1 pavyzdžio metodiką, gauti tokie tarpiniai aminai:

2-naft-1-iletilaminas, išeiga=56 %; ^1H -BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8,26 (pl. s, 3H), 8,16 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,92 (dd, 1H, $J=1,5, 7,8$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J=1,2, 7,5$ Hz), 7,40-7,56 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,05 (t, 2H, $J=7,4$ Hz);

3-cikloheksilpropilaminas, išeiga=40 %; ^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): 2,68 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 2,17 (pl. s, 2H), 1,64-1,71 (m, 5H), 1,46 (m, 2H), 1,18 (m, 6H) 0,87 (m, 2H);

3-fenil-2-propenilaminas, išeiga=53 %; ^1H -BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8,39 (pl. s, 3H), 7,26-7,41 (m, 5H), 6,72 (d, 1H, $J=16,2$ Hz), 6,29 (dt, 1H, $J=16,2, 6,6$ Hz), 3,56 (d, 2H, $J=6,6$ Hz);

10 3-fenil-2-propinilaminas, išeiga=62 %; ^1H -BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8,67 (pl. s, 2H), 7,38-7,42 (m, 5H), 3,91 (m, 2H); ir

3,3-difenilpropilaminas, išeiga=50 %; ^1H -BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8,10 (pl. s, 3H), 7,30 (m, 8H), 7,19 (m, 2H), 4,11 (t, 1H, $J=7,9$ Hz), 2,62 (m, 2H) 2,33 (m, 2H).

15

2 PAVYZDYS

2-(5-Aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-4-fenilbutil)-1*H*-
benzoimidazol-5-karboksamido trifluoracetatas
(1 junginys)

20

(a) Etilo cianoacetatas (8 ml, 75 mmol) bevandeniam benzene (100 ml) sujungtas azoto atmosferoje su bevandeniu etanolio (6 ml, 105 mmol). Mišinys atšaldytas iki 10 °C temperatūros (ledas/acetonas) ir į jį 20 minučių barbatuotos sauso vandenilio chlorido dujos. Mišinys lėtai sušildytas iki kambario temperatūros, hermetizuotas ir maišytas apie 18 valandų. Mišinys praskiestas dietileteriu (400 ml) ir paliktas stovėti kambario temperatūroje 5 valandas, duoda kristalines nuosėdas. Nuosėdos nufiltruotos, praplautos keletą kartų bevandeniu dietileteriu ir išdžiovintos, duoda 3-etoksi-3-iminoetilpropionatą (13,2 g, 90 % išeiga) kaip kietą bespalvę kristalinę medžiagą; ^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): 7,84 (d, 1H, $J=10,0$ Hz), 7,19-7,36 (m, 5H), 7,00-7,06 (m, 2H), 4,10 (t, 2H, $J=5,7$ Hz), 2,73 (t, 2H, $J=6,5$ Hz), 1,89 (m, 4H).

30

(b) Mišinys, sudarytas iš 3,4-diaminobenzenkarboksirūgšties (9,4 g, 62 mmol), 3-etoksi-3-iminoetilpropionato ir ledinės acto rūgšties (15 ml) maišytas azoto atmosferoje 30 minučių 110 °C temperatūroje. Mišinys išpiltas ant susmulkinto ledo (50 ml) ir maišytas dar 30 minučių, duoda tamsiai geltonos spalvos alyvą. Mišinys maišytas, kol pridėjama dietileterio (25 ml), gaunant pilkas nuosėdas. Nuosėdos nufiltruotos, keletą kartų perplautos dietileteriu ir išdžiovintos vakuume, duoda 2-etoksikarbonilmetil-1*H*-benzimidazol-5-karboksirūgštį (12,6 g, 83 % išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆): 12,77 (pl. s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,57 (d, 1H, J=8,4 Hz), 4,11 (kv., 2H, J=7,1 Hz), 4,02 (s, 2H), 1,17 (t, 3H, J=7,1 Hz).

(c) Mišinys, sudarytas iš dinitrofenilmetanolio (22 g, 111 mmol), trifenilfosfino (34,5 g, 131 mmol) ir ftalimido (17,6 g, 119 mmol) THF-ne (450 ml), maišytas azoto atmosferoje -10 °C temperatūroje (ledas/acetonas), kol sulašintas azodikarboksilatas (20,7 ml, 131 mmol). Mišinys maišytas 2 valandas -10 °C temperatūroje, o po to praskiestas dietileteriu (900 ml) ir laikytas -20 °C temperatūroje apie 18 valandų, duoda kristalinę kietą medžiagą. Medžiaga nufiltruota ir perplauta, gaunant 2-(3,4-dinitrobenzil)-izoindol-1,3-dioną (24,6 g, 67 % išeiga) kaip balkšvą kristalinę medžiagą; ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7,87-7,94 (m, 5H), 7,74-7,82 (m, 2H), 4,96 (s, 2H).

(d) 2-(3,4-dinitrobenzil)izoindol-1,3-diono (8 g, 24,4 mmol), gauto kaip 1 pavyzdyje ir 10 % paladžio ant anglies (300 mg) pastovioje azoto srovėje sujungta su bevandeniu etanolio (200 ml), bevandeniu THF-nu (100 ml) ir ledine acto rūgštimi (30 ml). Po to mišinys, leidžiant vandenį, smarkiai maišytas 15 valandų kambario temperatūroje, nufiltruotas ir sukonzentruotas rotoriniu garintuvu iki maždaug 30 ml tūrio. Mišinys praskiestas vandeniu (100 ml) ir pridėjus amonio hidroksido, gaunamos oranžinės spalvos nuosėdos. Nuosėdos nufiltruotos ir kelis kartus perplautos vandeniu yra 2-(3,4-diaminobenzil)izoindol-1,3-dionas (6 g, 91 % išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7,76-7,85 (m, 4H), 6,31-6,43 (m, 3H), 4,51 (pl. s, 4H), 4,47 (s, 2H).

(e) Smulkiai susmulkintas 2-(3,4-diaminobenzil)izoindol-1,3-diono (2,0 g, 7,5 mmol) ir 2-etoksikarbonilmetil-1*H*-benzimidazol-5-karboksirūgšties (0,93 g,

3,75 mmol) mišinys azoto atmosferoje šildytas 1 valandą 185 °C temperatūroje. Mišinys suspenduotas į metileno chlorido/etanolio (200 ml) mišinį, santykiu 1:1 ir po to smarkiai maišytas 1 valandą. Susidariusi kieta medžiaga nufiltruota, perplauta metileno chlorido/etanolio mišiniu, santykiu 1:1 (3 × 20 ml) ir išdžiovinta,
5 yra 2-[5-(1,3-diokso-1,3-dihidroizoindol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil]-1*H*-benzoimidazol-5-karboksirūgštis (0,98 g, 29 % išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆): 12,45 (pl. s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80-7,83 (m, 6H), 7,51 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,11 (d, 1H, J=7,2 Hz), 4,82 (s, 2H), 4,48 (s, 2H).

(f) 2-[5-(1,3-Diokso-1,3-dihidroizoindol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil]-1*H*-benzoimidazol-5-karboksirūgštis (0,05 g, 0,111 mmol) ištirpinta
10 bevandeniam dimetilformamide (0,5 ml) ir tirpalas sujungtas sauso azoto atmosferoje kambario temperatūroje su 1-hidroksibenzotriazolo hidratu (0,017 g, 0,126 mmol), benzotriazol-1-iloksitrispirolidinofosfonio heksafluorofosfatu (0,063 g, 0,121 mmol) ir N-metilmorfolinu (0,013 ml, 0,118 mmol). Po 2 minučių pridedama
15 4-fenilbutilamino (0,02 ml, 0,127 mmol) ir mišinys maišytas kambario temperatūroje 2 valandas. Mišinys perkeltas į dalomąjį piltuvą, turintį 20 % etanolio/etilo acetato tirpalo (7 ml). 0,2 N HCl (3,5 ml) ir sotaus vandeninio NaCl (3,5 ml). Vandeninė fazė 1 kartą išekstrahuota 20 % etanolio/etilo acetato tirpalu (7 ml), o sujungti organiniai sluoksniai perplauti tirpalu, turinčiu 0,2 N HCl (3,5 ml)
20 sočiame vandeniniame NaCl (3,5 ml) tirpale, o po to galiausiai perplauta sočiu vandeniniu bikarbonato tirpalu (7 ml). Organinė fazė išdžiovinta bevandeniu natrio sulfatu, perfiltruota ir sukonzentruota iki sausumo rotoriniu garintuvu, duoda 2-[5-(1,3-diokso-1,3-dihidroizoindol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil]-*N*-(3-fenilpropil)-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidą kaip nevalytą medžiagą (0,14 g).

(g) 2-[5-(1,3-Diokso-1,3-dihidroizoindol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil]-*N*-(3-fenilpropil)-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (0,14 g, nevalyta medžiaga) ištirpintas bevandeniam etanolyje (0,5 ml) ir gautas tirpalas sujungtas su bevandeniu hidrazinu (0,15 ml, 0,48 mmol). Mišinys virintas su grįžtamuoju šaldytuvu azoto atmosferoje 1 valandą, o po to sukonzentruotas rotoriniame garintuve. Liekana patalpinama į vakuumą (0,2 bar) 2 valandoms, kad pasišalintų hidrazinas. Liekana praskiesta 3 M HCl (0,5 ml) ir mišinys šildytas 50 °C
30

temperatūroje 20 minučių. Reakcijos mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros ir maišytas dar 20 minučių, duoda kietas nuosėdas. Nuosėdos nufiltruotos ir perplautos vandeniu ($4 \times 1,5$ ml). Filtratai sujungti ir perplauti 20 % etanolio/etilo acetato tirpalu (2×7 ml). Sujungtos vandeninės fazės liofilizuotos, duoda nevalytą produktą kaip hidrochlorido druską. Nevalytas produktas išgrynintas preparatyvine atvirkštinių fazių HPLC duoda 2-[5-(1,3-diokso-1,3-dihidroizindol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil]-*N*-(3-fenilpropil)-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidą (0,04 g, 0,07 mmol) kaip baltą kietą medžiagą; ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 8,14 (s, 1H), 7,84-7,89 (m, 2H), 7,77 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,71 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,56 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,12-7,27 (m, 5H), 4,29 (s, 2H), 3,43 (t, 2H, J=7,2 Hz), 2,66 (t, 2H, J=7,2 Hz), 1,69 (m, 4H).

Sintetinant pagal 2 pavyzdžio metodiką, gauti tokie junginiai:

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-naft-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (2 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 8,13 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,73 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,67 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,38-7,54 (m, 5H), 5,01 (s, 2H), 4,26 (s, 2H);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-benzil-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (3 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 8,18 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J=7,9), 7,72 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,54 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,23-7,38 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 4,28 (s, 2H);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(3-fenilpropil)-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (4 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 8,14 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,8 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,71 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,54 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,24 (m, 4H), 7,16 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,46 (t, 2H, J=7,9 Hz), 2,95 (t, 2H, J=7,9 Hz), 1,62 (kvintetas, 2H, 7,9 Hz);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-feniletil)-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (5 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8,12 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,78 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,71 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,55 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,29 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, J=7,9 Hz), 2,95 (t, 2H, J=7,9 Hz);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(3-aminometil)benzil-
1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (6 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆):
9,31 (t, 1H, J=5,7 Hz), 8,58 (pl. s, 3H), 8,41 (pl. s, 3H), 8,28 (s, 1H), 7,97 (m, 2H),
7,79 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,75 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,59 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,43 (s,
5 1H), 7,35 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,97 (m, 2H);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-aminoetil)-1-metil-
1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (7 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆):
8,86 (pl.s, 1H), 8,50 (pl. s, 3H), 8,24 (s, 1H), 8,08 (pl. s, 3H), 7,93 (m, 2H), 7,77 (d,
1H, J=8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J=9,2 Hz), 5,02 (pl. s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,94 (s, 2H),
10 3,50 (m, 2H), 2,96 (m, 2H);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-aminoetil)-
1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (8 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆):
8,97 (t, 1H, J=4,3 Hz), 8,58 (pl. s, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,16 (pl. s, 3H), 7,97 (m, 2H),
7,79 (d, 1H, J=10 Hz), 7,73 (d, 1H, J=10 Hz), 7,59 (d, 1H, J=10 Hz), 5,09 (s, 1H),
15 4,19 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,99 (m, 2H);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-aminobutil)-
1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (9 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆):
8,77 (t, 1H, J=5,7 Hz), 8,61 (pl. s, 3H), 8,24 (s, 1H), 7,90-8,02 (m, 5H), 7,78 (d, 1H,
J=9,3 Hz), 7,74 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,60 (d, 1H, J=9,3 Hz), 5,09 (s, 1H), 4,18, (m,
20 2H), 3,28 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,12 (m, 4H);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(3-aminopropil)-
1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (10 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆):
8,9 (t, 1H, J=5,0 Hz), 8,53 (pl. s, 3H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (pl. s, 3H), 7,94 (s, 1H),
7,89 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,78 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,71 (d, 1H, J=8,6), 7,57 (d, 1H,
25 J=8,6 Hz), 5,03 (s, 2H), 4,40 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,81 (m, 2H); ir

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-cikloheksilmetil-
1*H*-benzimidazol-5-karboksamidas (11 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD):
8,15 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,72 (d,
1H, J=7,6 Hz), 7,54 (d, 1H, J=7,6 Hz), 4,29 (s, 2H), 3,26 (d, 2H, J=7,2 Hz), 1,64-
30 1,86 (m,

3 PAVYZDYS

2-(5-Aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(3-aminopropil)-1-metil-
1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas
(12 junginys)

5

(a) Mišinys, susidedantis iš 3-nitro-4-chlorbenzenkarboksirūgšties (1,3 g, 6,45 mmol), 10 % metilamino ir vandens (10 ml) užlydytame mėgintuvėlyje šildytas 100 °C temperatūroje 11 valandų, sukonzentruotas iki 1 ml ir po to praskiestas koncentruotu vandenilio chloridu, duoda geltonas nuosėdas. Nuosėdos atskirtos filtruojant, perplautos vandeniu, po to dietileteriu ir išdžiovintos, duoda 3-nitro-4-metilaminobenzenkarboksirūgštį (2,1 g, 86 % išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): 8,56 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 8,52 (kvartetą, 1H, J=8,6 Hz), 7,94 (dd, 1H, 9,3, 2,1 Hz), 7,00 (d, 1H, J=9,3 Hz), 2,97 (d, 3H, J=8,6 Hz).

(b) Etilo alkoholis (100 ml) pastovioje azoto srovėje supiltas į kolbą, turinčią 3-nitro-4-metilaminobenzenkarboksirūgšties (2,09 g, 10,7 mmol) ir 10 % Pd/C (30 mg). Mišinys maišytas vandenilio atmosferoje 16 valandų, nufiltruotas per 0,22 μm GV tipo miliporų filtrą ir sukonzentruotas rotoriniu garintuvu. Liekana, išdžiovinta vakuumu, duoda 3-amino-metilaminobenzenkarboksirūgštį (1,1 g, 61 % išeiga).

(c) 3-Etoksi-3-iminoetilpropionatas, gautas kaip 2(a) pavyzdyje, pagal artimas 2(b) pavyzdžio sąlygas, reaguoja su 3-amino-metilaminobenzenkarboksirūgštimi, duodamas 2-etoksikarbonilmetil-1-metil-1*H*-benzoimidazol-5-karboksirūgštį (71 % išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7,18 (dd, 1H, J=8,1 Hz), 7,11 (d, 1H, J=1,2 Hz), 6,33 (d, 1H, J=8,1 Hz), 5,28 (pl. s, 1H), 4,67 (pl. s, 1H), 3,34 (pl. s, 2H), 2,72 (s, 3H).

(d) 2-(3,4-Diaminobenzil)izoindol-1,3-dionas, gautas kaip 2(d) pavyzdyje, pagal artimas 2(e) pavyzdžio sąlygas, reaguoja su 2-etoksikarbonilmetil-1-metil-1*H*-benzoimidazol-5-karboksirūgštimi, duodamas 2-[5-(1,3-diokso-1,3-dihidroizoindol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil]-1-metil-1*H*-benzoimidazol-5-karboksirūgštį (48 % išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8,10 (s, 1H), 7,80-7,84 (m, 5H), 7,58 (d, 1H, J=10,0 Hz), 7,40 (pl. s, 2H), 7,10 (pl. s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

(e) 2-[5-(1,3-diokso-1,3-dihidroizoindol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil]-1-metil-1*H*-benzoimidazol-5-karboksirūgštis (0,05 g, 0,108 mmol), 1-hidroksibenzotriazolas (0,016 g, 0,118 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochloridas (0,023 g, 0,12 mmol) ir mono-BOC blokuotas 1,3-diaminopropano darinys 0 °C temperatūroje ištirpinti metileno chloride (1 ml) ir DMF-de (minimaliame kiekyje, duodančiame tirpumo efektą). Tirpalas supusiausvirintas *N*-metilmorfolinu iki pH apie 8, ir mišinys paliktas lėtai sušilti iki kambario temperatūros, o po to maišytas 20 valandų. Mišinys perkeltas į dalomąjį piltuvą, praskiestas metileno chloridu, perplautas 0,1 N HCl tirpalu, po to NaHCO₃ tirpalu, išdžiovintas natrio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas. Liekana išgryninta preparatyvine plonasluoksne chromatografija (TLC) (10 % metanolis/etilo acetatas), duoda 2-[6-(1,3-diokso-1,3-dihidroizoindol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil]-1-metil-*N*-(3-aminopropil)-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidą (0,02 g, 28 % išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): 7,75-7,81 (m, 4H), 7,61-7,68 (m, 3H), 7,33 (pl. s, 1H), 7,27 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,15 (d, 1H, J=9,3 Hz), 5,10 (pl. t, 1H), 4,90 (pl. s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,49 (kvartetas, 2H, J=7,2 Hz), 3,24 (kvartetas, 2H, J=7,2 Hz), 1,72 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

(f) 2-[6-(1,3-diokso-1,3-dihidroizoindol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil]-1-metil-*N*-(3-aminopropil)-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas deblokuotas panašiomis sąlygomis kaip 2(g) pavyzdyje, duoda 2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(3-aminopropil)-1-metil-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidą (20 % išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8,85 (t, 1H, J=5,7 Hz), 8,55 (pl. s, 3H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (pl. s, 3H), 7,74 (m, 2H), 7,80 (d, 1H, J=6,6 Hz), 5,07 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

Sintetinant kaip 3 pavyzdyje, gauti sekantys šio išradimo junginiai:

3-[2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-naft-1-iletil)-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (13 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 8,25 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,67-7,86 (m, 6H), 7,37-7,54 (m, 5H), 4,27 (s, 2H), 3,73 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,41 (t, 2H, J=7,4 Hz);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(3,3-difenilpropil)-

1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (14 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 8,11 (s, 1H), 7,77-7,86 (m, 3H), 7,70 (d, 1H, J=9,3), 7,56 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,23-7,39 (m, 8H), 7,13-7,19 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,07 (t, 1H, J=7,2 Hz), 3,40 (t, 2H, J=7,2 Hz), 2,44 (kvartetas, 2H, J=7,2 Hz);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-naft-2-iletil)-1*H*-

benzoimidazol-5-karboksamidas (15 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 8,10 (s, 1H), 7,67-7,86 (m, 8H), 7,55 (d, 1H, J=10,0 Hz), 7,38-7,44 (m, 3H), 4,28 (s, 2H), 3,72 (t, 2H, J=7,2 Hz), 3,10 (t, 2H, J=7,2 Hz);

2-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-1*H*-benzoimidazol-

5-karboksamidas (16 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 8,09 (s, 1H), 7,81-7,84 (m, 2H), 7,74 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,67 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J=7,9), 7,01-7,08 (m, 2H), 6,94 (t, 1H, J=7,9 Hz), 4,26 (s, 2H), 3,68 (t, 2H, J=6,8 Hz), 3,06 (t, 2H, J=6,8 Hz);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-[2-(5-metoksi)indol-3-il]-1*H*-

benzoimidazol-5-karboksamidas (17 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 8,10 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 2H), 7,76 (d, 1H, J=8,2 Hz), 7,69 (d, 1H, J=8,2 Hz), 7,54 (d, 1H, J=8,2 Hz), 7,20 (d, 1H, J=8,2 Hz), 7,07 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H, J=10,0, 2,2 Hz), 4,27 (s, 2H), 3,65-3,71 (m, 5H), 3,04 (t, 2H, J=7,2 Hz);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(2,3,4,5,6-

pentahidroksiheksil)-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (18 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD/D₂O (1/1)): 8,15 (s, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 7,83 (d, 1H, J=9,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J=9,6 Hz), 7,61 (d, 1H, J=9,6 Hz), 4,32 (s, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,62-3,86 (m, 6H), 3,47-3,55 (m, 1H);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-fenoksietil)-1*H*-

benzoimidazol-5-karboksamidas (19 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,71 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,55 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,23 (2H, J=7,9 Hz), 6,85-6,96 (m, 3H), 4,27 (s, 2H), 4,16 (t, 2H, J=6,1 Hz), 3,78 (t, 2H, J=6,1 Hz);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(3-fenilprop-2-inil)-1*H*-

benzoimidazol-5-karboksamidas (20 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 8,18

(s, 1H), 7,91 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J=9,3), 7,71 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,55 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,27 (s, 2H);

2-(5-aminometil-1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-*N*-(*E*-3-fenilalil)-1*H*-

- 5 benzimidazol-5-karboksamidas (21 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 8,19 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,71 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,55 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,18-7,30 (m, 3H), 6,60 (d, 1H, J=15,8 Hz), 6,34 (dt, 1H, J=15,8, 6,1 Hz), 4,27 (s, 2H), 4,17 (d, 2H, J=6,1 Hz);

- 10 2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(3-cikloheksilpropil)-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (22 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 8,13 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,69 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,53 (d, 1H, J=9,3 Hz), 4,27 (s, 2H), 3,36 (t, 2H, J=7,2 Hz), 1,61-1,78 (m, 7H), 1,19-1,32 (m, 6H), 0,90 (m, 2H);

- 15 3-[2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-okt-1-il-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidas (23 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 8,13 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J=9,7 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J=9,7 Hz), 7,69 (d, 1H, J=9,7), 7,49 (d, 1H, J=9,7 Hz), 4,27 (s, 2H), 3,39 (t, 2H, J=7,2 Hz), 1,64 (m, 2H), 1,26-1,43 (m, 11 H), 0,88 (m, 2H);

- 20 2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-metil-*N*-(2-feniletil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidas (24 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 7,76 (s), 7,69 (d), 7,63 (d), 7,44-7,55 (m), 7,20-7,28 (m), 7,09-7,14 (m), 6,97 (d), 6,85 (pl. s), 4,19 (s), 3,72 (t), 3,47 (t), 3,22 (s), 3,08 (s), 2,87 (t), 2,76 (t); ir

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(1-metil-3-fenilpropil)-1*H*-

- 25 benzoimidazol-5-karboksamidas (25 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 8,05 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,63 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,46 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,09-7,17 (m, 4H), 7,03 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 2,61 (t, 2H, J=7,9 Hz), 1,17-1,93 (m, 2H), 1,18 (d, 3H, J=7,2 Hz).

4 PAVYZDYS

C-{2-[5-(4-fenilbutoksi)-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil]-1*H*-benzoimidazol-5-il}metilaminas
(26 junginys)

5

(a) 4-Fenil-1-butanolis (1 ml, 6,49 mmol) THF-ne sujungtas sauso azoto atmosferoje su natrio hidridu (0,26 g, 6,5 mmol) 60 % mineralinės alyvos dispersijoje. Mišinys stipriai maišytas 5 minutes, sujungtas su 3,4-dinitrochlorbenzenu (1,3 g, 6,42 mmol), o po to maišyta 10 valandų kambario temperatūroje. Mišinys padalintas tarp dietileterio ir 3 N vandenilio chlorido. Vandeninis sluoksnis atskirtas ir keletą kartų ekstrahuotas dietileteriu. Sujungti organiniai sluoksniai išdžiovinti (MgSO₄), perfiltruoti ir sukonzentruoti rotoriniu garintuvu. Liekana, išgryninta staigiąja chromatografija (9:1 heksanas/dietileteris), duoda 4-(4-fenilbutoksi)-1,2-dinitrobenzeną (1,16 g, 72% išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): 7,84 (d, 1H, J=10,0 Hz), 7,19-7,36 (m, 5H), 7,00-7,06 (m, 2H), 4,10 (t, 2H, J=5,7 Hz), 2,73 (t, 2H, J=6,5 Hz), 1,89 (m, 4H).

(b) 3-Etoksi-3-iminoetilo propionatas, gautas kaip 2(a) pavyzdyje, reaguoja su 2-(3,4-diaminobenzil)izoindol-1,3-dionu sąlygomis, panašiomis kaip 2(b) pavyzdyje, duodamas 5-(1,3-diokso-1,3-dihidroizoindol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-2-iletilo acetatą (71% išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7,78-7,9 (m, 4H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,12 (d, 1H, J=9,43 Hz), 4,82 (s, 2H), 4,07 (kvartetas, 2H, J=7,2 Hz), 3,44 (s, 2H), 1,38 (t, 3H, J=7,2 Hz).

(c) 4-(4-Fenilbutoksi)-1,2-dinitrobenzenas suredukuotas sąlygomis, panašiomis kaip 3(b) pavyzdyje, duoda 4-(4-fenilbutoksi)benzen-1,2-diaminą (86% nevalyto produkto).

(d) Mišinys, sudarytas iš 5-(4-fenilbutoksi)benzen-1,2-diamino (0,06 g, 0,234 mmol) ir 5-(1,3-diokso-1,3-dihidroizoindol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-2-iletilo acetato (0,1 g, 0,234 mmol) šildytas 1 valandą 185 °C temperatūroje azoto atmosferoje. Mišinys suspenduotas į dietileterį ir smarkiai maišytas 1 valandą. Kieta dalis nufiltruota, perplauta dietileteriu ir išdžiovinta, duoda 2-{2-[5-(4-

fenilbutoksi)-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil]-3*H*-benzoimidazol-5-ilmetil}izoindol-1,3-dioną (0,1 g, 0,18 mmol).

(e) 2-{2-[5-(4-Fenilbutoksi)-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil]-3*H*-benzoimidazol-5-ilmetil}izoindol-1,3-dionas, deblokuotas pagal sąlygas, panašias kaip 2(g) pavyzdyje, duoda C-{2-[5-(4-fenilbutoksi)-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil]-1*H*-benzoimidazol-5-il}metilaminą (0,05 g, 55% išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 7,83 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J=10,0 Hz), 7,48 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,99-7,16 (m, 5H), 6,92 (d, 1H, J=10,0 Hz), 6,80 (t, 1H, J=7,2 Hz), 4,44 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J=6,5 Hz), 2,56 (t, 2H, J=7,2 Hz), 1,72 (m, 2H).

10

5 PAVYZDYS

2-(5-Aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-5-karbamato 2-feniletilo trifluoracetatas
(27 junginys)

15

2-[5-(1,3-Diokso-1,3-dihidroizoindol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil]-1*H*-benzoimidazol-5-karboksirūgštis (0,060 g, 0,133 mmol) fenetanolyje (0,160 ml, 1,34 mmol) sujungtas azoto atmosferoje kambario temperatūroje su difenilfosforilo azidu (0,034 ml, 0,158 mmol) ir trietilaminu (0,22 ml, 0,158 mmol). Mišinys maišytas 1 valandą 120 °C temperatūroje, atšaldytas iki kambario temperatūros ir sujungtas su etanolio (0,5 ml) ir hidrazinu (0,020 ml, 0,637 mmol). Mišinys maišytas 45 minutes 95 °C temperatūroje, atšaldytas iki kambario temperatūros ir praskiestas 3 N vandenilio chloridu (0,5 ml). Mišinys maišytas 20 minučių 55 °C temperatūroje, o po to nufiltruotas. Nufiltruotos kietos dalys perplautos 3 N vandenilio chloridu ir sujungtos su filtratu, perplautos etilo acetatu (15 ml) ir liofilizuotos. Liekana, išgryninta prepartayvine atvirkščių fazių HPLC, yra norimas produktas (0,008 g, 11 % išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 8,10 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,63 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,19-7,32 (m, 5H), 4,36 (t, 2H, J=6,8 Hz), 4,23 (s, 2H), 1,98 (t, 2H, J=6,8 Hz).

30

6 PAVYZDYS

2-(5-Guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-naftalen-1-iletil)-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas

(28 junginys)

5

(a) Mišinys, sudarytas iš 2-nitro-1,4-fenilendiamino (21,0 g, 137 mmol) etanolyje (350 ml) ir 4,0 M vandenilio chlorido dioksane (30,8 ml, 123 mmol) maišyti kambario temperatūroje 15 minučių, po to įpilta dietileterio (1 l) ir gautos nuosėdos. Nuosėdos nufiltruotos, perplautos papildomu kiekiu eterio ir išdžiovintos vakuume, duoda 2-nitro-1,4-fenilendiamino hidrochloridą (23,3 g, 100 % išeiga).

(b) Mišinys, sudarytas iš 2-nitro-1,4-fenilendiamino hidrochlorido (15,0 g, 79,1 mmol), cianamido (25,0 g, 595 mmol) ir vandens (5 ml), šildytas 60 °C temperatūroje ir maišytas 1,5 valandos, paliktas atšalti iki kambario temperatūros, o po to pripiltas perteklius dietileterio, kad iškristų nuosėdos. Nuosėdos nufiltruotos, perplautos papildomu kiekiu eterio ir išdžiovintos vakuume, duoda *N*-(4-amino-3-nitrofenil)guanidino hidrochloridą (18,0 g, 98 % išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 9,7 (s), 7,8 (s), 7,6 (s), 7,5 (s), 7,3 (d), 7,1 (d).

(c) Mišinys, sudarytas iš *N*-(4-amino-3-nitrofenil)guanidino hidrochlorido (12,0 g, 51,8 mmol), 10 % paladžio ant anglies (1,0 g), tetrahidrofurano (100 ml) ir metanolio (100 ml) hidrintas vienos atmosferos slėgyje, perfiltruotas ir sukonzentruotas vakuume, duoda *N*-(3,4-diaminofenil)guanidino hidrochloridą (10,3 g, 98 % išeiga) kaip tamsią kietą medžiagą; ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 9,4 (s), 7,2 (s), 6,5 (d), 6,3 (s), 6,2 (d), 4,7 (s).

(d) Mišinys, sudarytas iš *N*-(3,4-diaminofenil)guanidino hidrochlorido (9,9 g, 49 mmol), etoksikarbonimidoilacto rūgšties etilo esterio hidrochlorido (12,4 g, 59 mmol) ir acto rūgšties (20 ml), šildytas alyvos vonioje 110 °C temperatūroje 1,5 valandos, po to atšaldytas iki kambario temperatūros ir sukonzentruotas vakuume. Liekana ištirpinta etanolyje (15 ml), o po to į tirpalą pripilta etilo acetato (10 ml), gaunant nuosėdas suspensijoje. Suspensija nufiltruota ir į suspensiją pripiltas papildomas kiekis etileterio, duoda antras nuosėdas. Nuosėdos

nufiltruotos, perplautos papildomu kiekiu etileterio ir išdžiovintos vakuume, duoda 5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilacetato hidrochloridą (14,1 g, 94 % išeiga) kaip balkšvą kietą medžiagą; ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10,2 (s), 7,8 (d), 7,7 (m), 7,3 (d), 4,5 (s), 4,2 (kvartetas), 1,2 (t).

- 5 (e) Mišinys, sudarytas iš 4-nitro-3-metoksibenzenkarboksirūgšties (5,0 g, 25,4 mmol) ir vandeninio metilamino (40 %, 15 ml) užlydytame mėgintuvėlyje šildytas alyvos vonioje 100 °C temperatūroje 12 valandų, paliktas atšalti iki kambario temperatūros, o po to išpiltas į maišomą mišinį, sudarytą iš 1 M vandeninio vandenilio chlorido ir vandens, duoda oranžinės spalvos nuosėdas.
- 10 Nuosėdos nufiltruotos, perplautos vandeniu ir perkristalintos iš karšto etanolio, duoda 3-metilamino-4-nitrobenzenkarboksirūgštį kaip ryškiai raudonos spalvos kristalinę medžiagą (3,6 g, 73 % išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆): 13,5 (s), 8,3 (kvartetas), 8,2 (d), 7,4 (s), 7,1 (d), 3,0 (d).

- (f) Mišinys, sudarytas iš 3-metilamino-4-nitrobenzenkarboksirūgšties (13,0 g, 66,3 mmol), PyBOP (38,0 g, 73,0 mmol), hidroksibenzotriazolo hidrato (9,9 g, 73,0 mmol), dimetilformamido (100 ml) ir N-metilmorfolino (18,3 ml), maišytas kambario temperatūroje 15 minučių, o po to pridėta 2-naftilen-1-iletilamino (13,8 g, 66,3 mmol). Mišinys maišytas dar 30 minučių ir sukonzentruotas vakuume. Liekana padalinta tarp vandens ir etilo acetato, o organinis sluoksnis perplautas
- 15 vandeniu, 0,1 M vandeniniu vandenilio chloridu, prisotintu vandeniniu natrio hidrokarbonatu ir sočiu vandeniniu natrio chloridu, išdžiovintas (magnio sulfatu), nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Liekana išgryninta perkristalinant iš karšto etanolio, duoda 3-metilamino-N-(2-naftalen-1-iletil)-4-nitrobenzamidą kaip ryškiai raudonos spalvos kristalinę medžiagą (21,3 g, 92 % išeiga); ¹H-BMR (300
- 25 MHz, DMSO-d₆): 8,8 (t), 8,3 (d), 8,2 (kvartetas), 8,1 (d), 7,9 (d), 7,8 (d), 7,6-7,3 (m), 7,2 (s), 7,0 (d), 3,6 (kvartetas), 3,3 (t), 3,0 (d).

- (g) Mišinys, sudarytas iš 3-metilamino-N-(2-naft-1-iletil)-4-nitrobenzamido (21,3 g, 61 mmol), 10 % paladžio ant anglies (1,0 g), tetrahidrofurano (100 ml) ir metanolio (100 ml), hidrintas vienos atmosferos slėgyje, perfiltruotas ir
- 30 sukonzentruotas vakuume, duoda 4-amino-3-metilamino-N-(2-naft-1-iletil)-4-benzamidą (18,4 g, 95 % išeiga) kaip bespalvę amorfinę medžiagą; ¹H-BMR (300

MHz, DMSO- d_6): 8,3 (d), 8,2 (t), 7,9 (d), 7,8 (d), 7,6-7,4 (m), 7,1 (d), 6,9 (s), 6,5 (d), 5,0 (s), 3,5 (kvartetas), 3,2 (t), 2,7 (s).

(h) Mišinys, sudarytas iš 5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-iletilo acetato hidrochlorido (0,5 g, 1,7 mmol), 4-amino-3-metilamino-*N*-(2-naft-1-iletil)-4-benzamido (0,5 g, 1,7 mmol) ir dimetilformamido (2 ml), šildytas alyvos vonioje 185 °C temperatūroje ir maišytas azoto atmosferoje 3,5 valandos, atšaldytas iki kambario temperatūros ir išpiltas į maišomą acetonitrilą (150 ml), duoda nuosėdas. Nuosėdos, perplautos papildomu kiekiu acetonitrilo ir dietileterio (150 ml), nufiltruotos ir išdžiovintos vakuume, duoda balkšvą medžiagą. Medžiaga, gryninta preparatyvine atvirkščių fazių HPLC, yra 2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-naftalen-1-iletil)-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas kaip balta kieta medžiaga (0,5 g, 57 % išeiga); LRMS(ESI): $C_{30}H_{28}N_8O$. Išskaičiuota: 516,6; Rasta (MH^+): 517,2.

15

7 PAVYZDYS

2-(4-{2-[1-(5-Guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-5-il}-4-oksobutil)etilo benzoatas
(29 junginys)

(a) Tirpalas, turintis 2-cianetilo propionato (100 g, 0,29 mol) etanolyje (65 ml), atšaldytas iki 0 °C temperatūros, o po to prisotintas vandenilio chlorido garais. Mišinys paliktas sušilti iki kambario temperatūros, maišytas 24 valandas, vėl atšaldytas iki 0 °C, ir vėl prisotintas vandenilio chlorido garais. Mišinys paliktas sušilti iki kambario temperatūros ir maišytas dar 24 valandas. Į mišinį pridėjus etileterio:heksano (1:1), gaunamos nuosėdos. Nuosėdos, nufiltruotos ir išdžiovintos vakuume, yra 2-(*N*-etoksiamidino)etilo propionato hidrochloridas (119,6 g, 73 % išeiga) kaip balta kieta medžiaga; 1H -BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 12,5 (pl. s, 2H), 4,50 (kvartetas, 2H), 4,15 (m, 3H), 1,30 (m, 6H), 1,20 (tr, 3H).

(b) Mišinys, sudarytas iš 3,4-diaminopiridino (51,7 g, 0,46 mol), 2-(*N*-etoksiamidino)etilo propionato hidrochlorido (125 g, 0,69 mol) ir ledinės acto rūgšties (200 ml), šildytas 85 °C temperatūroje ir maišytas 18 valandų, o po to

šildytas 120 °C temperatūroje ir maišytas papildomą valandą. Mišinys paliktas atšalti iki kambario temperatūros ir sukonzentruotas vakuume. Liekana neutralizuota pertekliumi 5 M vandeninio amonio hidroksido, o mišinys išekstrahuotas etilo acetatu. Organinis sluoksnis perplautas sočiu vandeniniu natrio hidrokarbonatu, o po to sočiu vandeniniu natrio chloridu, išdžiovintas (MgSO₄), nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume, duoda 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-etilo karboksilatą (60,4 g, 58 % išeiga); ¹H-BMR (300 Mhz, CDCl₃): 9,00 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,25 (kvartetas, 2H), 3,90 (kvartetas, 1H), 1,75 (d, 3H), 1,25 (tr, 3H).

10 (c) Mišinys, sudarytas iš 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-etilo karboksilato (34,7 g, 158 mmol), trifluoracto rūgšties (50 ml) ir platinos oksido (2,5 g) Parr'o aparate hidrintas 344,7 kPa slėgyje 24 valandas, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Alyvinga liekana ištirpinta minimaliame etanolio kiekyje ir į gautą tirpalą įpilta sauso vandenilio chlorido dioksane tirpalo (4 M, 120 ml, 475 mmol). Į šį tirpalą
15 įpiltas perteklius etileterio, gaunant nuosėdas. Nuosėdos nufiltruotos, išdžiovintos vakuume, duoda 1,4,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-etilo karboksilato dihidrochloridą (30,7 g, 66 % išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 10,00 (pl. s, 2H), 4,35 (kvartetas, 1H), 4,20 (pl. s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,90 (pl. s, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,15 (tr, 3H).

20 (d) Mišinys, sudarytas iš 1,4,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-etilo karboksilato dihidrochlorido (60,2 g, 0,20 mol), acetonitrilo (500 ml) ir diizopropiletilamino (100 ml, 0,60mol), atšaldytas iki 0 °C temperatūros ir maišytas, kol lėtai supilamas benzilchlorformiatas (58 ml, 0,40 mol). Mišinys paliktas lėtai atšilti iki kambario temperatūros, maišomas papildomas 16 valandų ir
25 sukonzentruotas vakuume. Liekana ištirpinta etileteryje (500 ml) ir tirpalas perplautas 0,1 M vandeniniu vandenilio chloridu, sočiu natrio hidrokarbonatu ir sočiu natrio chloridu, išdžiovinta bevandeniu natrio sulfatu, nufiltruota ir sukonzentruota vakuume, duoda bespalvę alyvą. Liekana ištirpinta etanolyje (320 ml), gautas tirpalas atšaldytas iki 0 °C temperatūros, o po to lėtai pridedama natrio
30 etoksido tirpalo etanolyje (2,6 M, 85 ml, 0,22 mol). Mišinys maišytas vieną valandą 0 °C temperatūroje ir po to pridedama vandenilio chlorido tirpalo dioksane (4 M,

50 ml). Mišinys sukonzentruotas vakuume ir liekana ištirpinta etilo acetate (250 ml) ir sočiame vandeniniame natrio hidrokarbonate. Organinis sluoksnis atskirtas ir perplautas sočiu vandeniniu natrio chloridu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu, nufiltruotas ir sukonzentruota vakuume, duoda 5-benzil-2-etil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-2,5-dikarboksilatą kaip geltoną amorfinę medžiagą (52 g, 72 % išeiga); ^1H -BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 11,75 (pl. s, 1H), 7,30 (s, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,40 (pl. s, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,75 (kvartetas, 1H), 3,65 (pl. s, 2H), 1,40 (d, 3H), 1,15 (tr, 3H).

(e) Mišinys, sudarytas iš 4-chlorbutirilchlorido (12,6 g, 89,2 mmol), *tret*-butanolio (25 ml), piridino (6,9 g, 86,5 mmol) ir 4-dimetilaminopiridino (1,0 g, 8,2 mmol), šildytas 50 °C temperatūroje sauso azoto atmosferoje 12 valandų, duodamas baltą suspensiją. Ši suspensija padalinta tarp etileterio (250 ml) ir vandens, organinis sluoksnis atskirtas ir paeiliui perplautas vandeniu, po to 0,1 M vandeniniu vandenilio chloridu, sočiu vandeniniu natrio karbonatu ir sočiu vandeniniu natrio chloridu, išdžiovinta bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruota ir sukonzentruota vakuume iki bespalvės alyvos. Alyva, perdistiliuota prie 0,5 mm Hg stulpelio (51 °C), yra *tret*-butil-4-chlorbutiratas kaip bespalvis skystis (11,27 g, 73 % išeiga); ^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): 3,60 (tr, 2H), 2,40 (tr, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

(f) Mišinys, sudarytas iš etilo salicilato (3,14 g, 18,9 mmol) ir cezio karbonato (6,2 g, 18,9 mmol), dimetilformamido (25 ml) ir 4-chlor-*tret*-butilo butirato (4,08 g, 22,8 mmol), šildytas 70 °C temperatūroje ir maišytas 12 valandų. Mišinys padalintas tarp etileterio (100 ml) ir vandens, organinis sluoksnis atskirtas ir perplautas vandeniu (3 kartus), po to sočiu vandeniniu natrio chloridu, išdžiovinta bevandeniu magnio sukfatu, nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume iki bespalvės alyvos. Liekana gryninta silikagelio staigiaja chromatografija, naudojant gryną heksaną su (10:1) heksanu:etilo acetatu, gaunant 2-(3-*tret*-butoksikarbonilpropoksi)etilo benzoatą (3,6 g, 62 % išeiga); ^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): 7,80 (d, 1H), 7,49 (tr, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,40 (kvartetas, 2H), 4,10 (tr, 2H), 2,50 (tr, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,40 (tr, 3H).

(g) 2-(3-*tert*-Butoksikarbonilpropoksi)etilo benzoatas (3,60 g, 11,7 mmol) ilgiau nei valandą paveiktas kambario temperatūroje pertekliumi trifluoroacto rūgšties. Tirpalas sukonzentruotas vakuume, o liekana liekana gryninta silikagelio staigiąja chromatografija, naudojant (10:1) heksaną:etilo acetatą su grynų etileteriu, gaunant 4-(2-etoksikarbonilfenoksi)butano rūgštį kaip bespalvę kristalinę kietą medžiagą (2,81 g, 95 % išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): 7,80 (d, 1H), 7,50 (tr, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,40 (kvartetas, 2H), 4,15 (tr, 2H), 2,65 (tr, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,40 (tr, 3H).

(h) Mišinys, sudarytas iš 2-etoksikarbonilmetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-etilo karboksilato (1,7 g, 4,8 mmol), N-(3,4-diaminofenil)guanidino hidrochlorido (0,8 g, 4,0 mmol) ir dimetilformamido (2 ml), šildytas alyvos vonioje 185 °C temperatūroje ir maišytas azoto atmosferoje 2,5 valandos. Mišinys, atšaldytas iki kambario temperatūros ir išpiltas į maišomą acetonitrilą (150 ml), duoda nuosėdas. Nuosėdos, perplautos papildomu kiekiu acetonitrilo ir dietileterio (150 ml), nufiltruotos ir išdžiovintos vakuume, duoda baltą medžiagą. Medžiaga, gryninta preparatyvine atvirkščių fazių HPLC, yra 2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-benzilo karboksilatas kaip balta kietą medžiaga (1,0 g, 55 % išeiga); LRMS (ESI): C₂₄H₂₆N₈O₂. Išskaičiuota: 458,5; Rasta (MH⁺): 459,2.

(i) Mišinys, sudarytas iš 2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-benzilo karboksilato (1,0 g, 2,2 mmol), 10 % paladžio ant anglies (0,5 g), tetrahidrofurano (50 ml) ir metanolio (50 ml), hidrintas vienos atmosferos slėgyje, perfiltruotas ir sukonzentruotas vakuume, duoda *N*-{2-[1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-2-il)etil]-1*H*-benzoimidazol-5-il}-guanidiną (0,69 g, 97 % išeiga); LRMS (ESI): C₁₆H₂₀N₈. Išskaičiuota: 324,4; Rasta (MH⁺): 325,2.

(j) Mišinys, sudarytas iš 4-(2-etoksikarbonilfenoksi)butano rūgšties (155 mg, 0,61 mmol), PyBOP (360 mg, 0,69 mmol), hidroksibenzotriazolo hidrato (87 mg, 0,64 mmol), N-metilmorfolino (0,16 ml, 0,92 mmol) ir dimetilformamido (2,5 ml), maišytas kambario temperatūroje 10 minučių, o po to pridėta *N*-{2-[1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-2-il)etil]-1*H*-benzoimidazol-5-il}-guanidino (203 mg,

0,63 mmol). Mišinys maišytas kambario temperatūroje 3 valandas ir sukongcentruotas vakuume. Liekana ištirpinta 5 % vandeniniame acetonitrile, o produktas išgrynintas atvirkščių fazių HPLC. Grynios frakcijos sujungtos ir liofilizuotos, yra 2-(4-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-5-il}-4-oksobutyl)etilo benzoatas; LRMS (Biolon): $C_{29}H_{34}N_8O_4$. Išskaičiuota: 558,6; Rasta (MH^+): 559,3.

8 PAVYZDYS

2-[1-(5-Hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-[2-(2-metoksifenoksi)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas
(30 junginys)

(a) *tert*-Butilo 2-hidroksietilkarbamato (25 ml, 161,6 mmol) tirpalas dichlormetane (60 ml) atšaldytas iki 0 °C temperatūros ir maišytas, kol pirma pridedamas diizopropiletilaminas (33,8 ml, 193,9 mmol), o po to sulašinamas mezilchloridas (13,7 ml, 177,8 mmol). Mišinys paliktas sušilti iki 23 °C temperatūros, maišytas 18 valandų, išpiltas į dichlormetaną (200 ml) ir perplautas vandeniniu vandenilio chloridu (3 M, 3 × 25 ml) ir sočiu vandeniniu natrio hidrokarbonatu (2 × 25 ml). Organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas ($MgSO_4$) ir sukongcentruotas vakuume, duoda *tert*-butilo 2-metilsulfoniloksietilkarbamata (37,39 g, 97 % išeiga); MS (PB-PCI): $C_8H_{17}NO_4S$, m/e. Išskaičiuota: 239,08; Rasta (MH^+): 240.

(b) Ličio bromidas (136 g, 1,56 mol) ištirintas tetrahidrofurane (600 ml) 0 °C temperatūroje. Mišinys paliktas sušilti iki 23 °C 18 valandų ir po to sukongcentruotas vakuume. Liekana ištirpinta heksane, o organinis sluoksnis plautas vandeniu ir sūrymu, išdžiovintas (Na_2SO_4) ir sukongcentruotas vakuume, duoda *tert*-butilo 2-brometilkarbamata (33,48 g, 96 % išeiga) rudos alyvos pavidalu; MS (PB-PCI): $C_7H_{14}BrNO_2$, m/e. Išskaičiuota: 224,10; Rasta (MH^+): 225.

(c) Mišinys, sudarytas iš 2-metoksifenolio (9,8 ml, 89,3 mmol), dimetilformamido (100 ml) ir kalio karbonato (61,5 g, 445 mmol), maišytas 23 °C temperatūroje, kol sudedamas *tert*-butilo 2-brometilkarbamatas (20 g, 89,3 mmol).

Mišinys maišytas 24 valandas, o po to išpiltas į etileterio:heksano (1:1, 400 ml) mišinį ir plautas vandeniu (5 × 50 ml). Vandeninis sluoksnis išekstrahuotas etileterio:heksano (1:1, 3 × 40 ml) mišiniu, o sujungti organiniai sluoksniai išdžiovinti (Na_2SO_4) ir sukonzentruoti vakuume, duoda *tret*-butilo 2-(2-metoksifenoksi)etilkarbamata (23,22 g, 97 % išeiga) geltonos alyvos pavidalu; MS (PB-PCI): $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, m/e. Išskaičiuota: 267,32; Rasta (MH^+): 268.

(d) *tret*-Butilo 2-(2-metoksifenoksi)etilkarbamatas (23,8 g, 89 mmol) atšaldytas iki 0 °C temperatūros ir maišytas, kol sulašintas trifluoracto rūgštis: dichlormetano (1:1, 40 ml) mišinys. Mišinys paliktas sušilti iki 23 °C, maišytas 2 valandas ir sukonzentruotas vakuume. Liekana sugrąžinta į dichlormetaną (100 ml), o tirpalas plautas sočiu natrio hidrokarbonatu (3 × 20 ml) ir vandeniniu natrio hidroksidu (10 %, 3 × 20 ml), išdžiovintas (Na_2SO_4), nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume, duoda 2-(2-metoksifenoksi)etilaminą (13 g, 88 % išeiga) kaip šviesiai geltonos spalvos kietą medžiagą; MS (PB-PCI): $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$, m/e. Išskaičiuota: 167,21; Rasta (MH^+): 168.

(e) Heterogeninis mišinys, sudarytas iš 3-metoksi-4-nitrobenzenkaroksirūgštis (15,42 g, 78,2 mmol) ir tionilo chlorido (70 ml, 391 mmol), virintas su grįžtamuju šaldytuvu vieną valandą. Tionilo chlorido perteklius nudistiliuotas, o liekana, sukonzentruota vakuume, duoda 3-metoksi-4-nitrobenzoilo chloridą (16,8 g, 99 % išeiga) kaip šviesiai geltonos spalvos kietą medžiagą; MS (PB-PCI): $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}_4$, m/e. Išskaičiuota: 215,59; Rasta (MH^+): 216.

(f) Mišinys, sudarytas iš 2-(2-metoksifenoksi)etilamino (10g, 59,9 mmol), diizopropiletilamino (13,9 ml, 81,6 mmol) ir dichlormetano (80 ml), atšaldytas iki 0 °C temperatūros, o po to sulašintas 3-metoksi-4-nitrobenzoilo chlorido (11,76 g, 54,4 mmol) tirpalas dichlormetane (50 ml). Mišinys paliktas dvi valandas sušilti iki 23 °C temperatūros, užgesintas vandeniniu vandenilio chloridu (3 M, 20 ml), plautas vandeniu (3 × 20 ml), išdžiovintas (Na_2SO_4) ir sukonzentruotas vakuume, duoda *N*-[2-(2-metoksifenoksi)etil]-3-metoksi-4-nitrobenzamidą (14 g, 74 % išeiga) kaip balkšvą kietą medžiagą; MS (PB-PCI): $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$, m/e. Išskaičiuota: 346,34; Rasta (MH^+): 347.

(g) Mišinys, sudarytas iš *N*-[2-(2-metoksifenoksi)etil]-3-metoksi-4-nitrobenzamido (4,0 g, 11,6 mmol), vandeninio metilamino (40 % , 10 ml), užlydytame mėgintuvėlyje šildytas 4 valandas 11 °C temperatūroje, po to atšaldytas ir išpiltas į vandenį (25 ml). Praskiestas tirpalas paveiktas 3 M vandeniniu vandenilio chloridu duoda oranžinės spalvos kietą medžiagą. Ši kietą medžiagą nufiltruota, yra *N*-[2-(2-metoksifenoksi)etil]-3-metilamino-4-nitrobenzamidą (3,56 g, 89 % išeiga); MS (PB-PCI): $C_{17}H_{19}N_3O_5$, m/e. Išskaičiuota: 345,35; Rasta (MH^+): 346.

(h) Mišinys, sudarytas iš *N*-[2-(2-metoksifenoksi)etil]-3-metilamino-4-nitrobenzamido (3,56 g, 10,3 mmol), suspenduoto paladžio ant anglies (10 %, 0,5 g) metanolyje (100 ml) ir tetrahidrofurano (50 ml), maišytas azoto atmosferoje įprastame slėgyje 2,5 valandos. Mišinys perfiltruotas, o tirpalas sukonzentruotas vakuume, duoda 4-amino-*N*-[2-(2-metoksifenoksi)etil]-3-metilaminobenzamidą (3,37 g, 100 % išeiga); MS (PB-PCI): $C_{17}H_{21}N_3O_3$, m/e. Išskaičiuota: 315,37; Rasta (MH^+): 316.

(i) Mišinys, turintis 4-amino-3-nitrofenolio (5,0 g, 32,4 mmol), paladžio ant anglies (10 %, 1,0 g) ir metanolio (50 ml), Parr'o aparate hidrintas 344,7 kPa slėgyje 3 valandas, perfiltruotas per celitą ir sukonzentruotas vakuume, duoda 3,4-diaminofenolį (4,02 g, 91 % išeiga) kaip tamsios spalvos kietą medžiagą; MS (PB-PCI): $C_6H_8N_2O$, m/e. Išskaičiuota: 124,16; Rasta (MH^+): 125.

(j) Mišinys, turintis 3,4-diaminofenolio (3,661 g, 29,5 mmol), 2-(*N*-etoksiamidino)etilo propionato (7,423 g, 38,4 mmol) ir etanolio (30 ml), virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 6 valandas ir sukonzentruotas vakuume. Liekana, ištirpinta etilo acetate (200 ml) ir tirpalas plautas sočiu vandeniniu natrio hidrokarbonatu (3 × 20 ml) ir sūrymu (1 × 20 ml), išdžiovintas ($MgSO_4$) ir sukonzentruotas vakuume, duoda 2-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etilo propionatą (6,3 g, 91 % išeiga) kaip tamsios spalvos kietą medžiagą. Ši medžiaga gryninta silikagelio staigiąja chromatografija (100 % etilo acetatas); MS (PB-PCI): $C_{12}H_{14}N_2O_3$, m/e. Išskaičiuota: 234,28; Rasta (MH^+): 235.

(k) Mišinys, turintis 2-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etilo propionato (148 mg, 0,63 mmol), 4-amino-*N*-[2-(2-metoksifenoksi)etil]-3-

metilaminobenzamido (200 mg, 0,63 mmol) ir 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidono (0,5 ml), maišytas kambario temperatūroje iki taps homogenišku, azoto atmosferoje vakuume degazuotas ir sukonzentruotas šildant 170 °C temperatūroje 2 valandas. Liekana atšaldyta iki kambario temperatūros ir
5 perplauta etileterio pertekliumi. Susidariusi amorfinė medžiaga patalpinta į 50 % vandeninį acetonitrilą ir išgryninta preparatyvine atvirkščių fazių HPLC (2-50 % CH₃CN/H₂O), duoda 2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-[2-(2-metoksifenoksi)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidą (40 mg, 13 % išeiga) kaip šviesiai rožinę kietą medžiagą; MS (Biolon): C₂₇H₂₇N₅O₄, m/e. Iškaičiuota: 485,59; Rasta (MH⁺): 486.

Sintetinant kaip 8 pavyzdyje, gauti tokie išradimo junginiai:

2-(2-{2-[1-(5-fluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)metilo benzoatas (31 junginys); MS (Biolon): C₂₈H₂₆N₅O₄F, m/e. Iškaičiuota: 515,54; Rasta: 516 (MH⁺);

2-(2-{2-[1-(5-fluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (32 junginys); MS (Biolon): C₂₇H₂₄N₅O₄F, m/e. Iškaičiuota: 501,52; Rasta: 502,1 (MH⁺);

2-(2-{2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (33 junginys); MS (Biolon): C₂₉H₂₉N₅O₅, m/e. Iškaičiuota: 527,58; Rasta: 528,1 (MH⁺);

2-(2-{2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (34 junginys); MS (Biolon): C₂₇H₂₅N₅O₅, m/e. Iškaičiuota: 499,53; Rasta: 500,1 (MH⁺);

N-etil-2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (35 junginys); MS (Biolon): C₂₀H₂₁N₅O₂, m/e. Iškaičiuota: 363,42; Rasta: 364,1 (MH⁺);

2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-(2-metoksietil)-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (36 junginys); MS (Biolon) C₂₁H₂₃N₅O₃, m/e. Iškaičiuota: 393,45; Rasta: 394,1 (MH⁺);

2-(2-{2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)butilo benzoatas (37 junginys); MS (Biolon): $C_{31}H_{33}N_5O_5$, m/e. Išskaičiuota: 555,64; Rasta: 555,7 (MH^+);

5 3-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-6-[2-(2-metoksifenoksi)etilkarbamoil]benzimidazol-1-il}propan-1-sulfonrūgštis (38 junginys); MS (LCMS): $C_{30}H_{35}N_8O_6S$, m/e. Išskaičiuota: 635,72; Rasta: 635,4 (MH^+);

N-[2-(2-etoksifenoksi)etil]-2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (39 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{29}N_5O_4$,
10 m/e. Išskaičiuota: 499,58; Rasta: 500,4 (MH^+);

2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-[2-(2-izopropoksifenoksi)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (40 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{31}N_5O_4$, m/e. Išskaičiuota: 513,61; Rasta: 514,5 (MH^+);

15 2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-[2-(2-propoksifenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (41 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{31}N_5O_4$, m/e. Išskaičiuota: 513,61; Rasta: 514,2 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)propilo benzoatas (42 junginys); MS (ESI): $C_{30}H_{31}N_5O_5$, m/e. Išskaičiuota: 541,61; Rasta: 542,2 (MH^+);

20 2-(2-{2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)izobutilo benzoatas (43 junginys); MS (Biolon): $C_{31}H_{33}N_5O_5$, m/e. Išskaičiuota: 555,64; Rasta: 556,3 (MH^+);

4-{2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilaminoetilo butiratas (44 junginys); MS (Biolon): $C_{24}H_{27}N_5O_4$, m/e.
25 Išskaičiuota: 449,51; Rasta: 449,9 (MH^+);

4-{2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}butano rūgštis (45 junginys); MS (Biolon): $C_{22}H_{23}N_5O_4$, m/e. Išskaičiuota: 421,46; Rasta: 422,1 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)izopropilo benzoatas (46 junginys); MS (ESI):
30 $C_{30}H_{31}N_5O_5$, m/e. Išskaičiuota: 541,61; Rasta: 542,2 (MH^+);

N-{2-[2-(1-etilpropoksi)fenoksi]etil}-2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (47 junginys); MS (Biolon): $C_{31}H_{35}N_5O_4$, m/e. Išskaičiuota: 541,65; Rasta: 542,5 (MH^+);

5 2-(2-{2-[1-(5-fluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (48 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{28}N_5O_4F$, m/e. Išskaičiuota: 529,57; Rasta: 529,5 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)-2-metoksietilo benzoatas (49 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{31}N_5O_6$, m/e. Išskaičiuota: Išskaičiuota: 557,61; Rasta: 558,2 (MH^+);

10 *N*-(3-metoksipropil)-2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (50 junginys); MS (Biolon): $C_{22}H_{25}N_5O_3$, m/e. Išskaičiuota: 407,47; Rasta: 408,0 (MH^+);

2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-[2-(2-metoksimetilfenoksi)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (51 junginys); MS (Biolon):
15 $C_{28}H_{29}N_5O_4$, m/e. Išskaičiuota: 499,57; Rasta: 499,8 (MH^+);

N-[2-(2-etoksimetilfenoksi)etil]-2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (52 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{31}N_5O_4$, m/e. Išskaičiuota: 513,60; Rasta: 514,1 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(6-fluor-5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (53 junginys); MS (ESI):
20 $C_{29}H_{28}N_5O_5F$, m/e. Išskaičiuota: 545,57; Rasta: 546,3 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)cikloheksanetilo karboksilatas (54 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{35}N_5O_5$, m/e. Išskaičiuota: 533,63; Rasta: 534 (MH^+);

25 2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-[2-(2-propoksimetilfenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (55 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{33}N_5O_4$, m/e. Išskaičiuota: 527,62; Rasta: 527,6 (MH^+);

2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-[2-(2-izopropoksimetilfenoksi)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (56
30 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{33}N_5O_4$, m/e. Išskaičiuota: 527,62; Rasta: 527,9 (MH^+);

- 2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-{2-[2-(2-metoksietoksimetil)fenoksi]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas, (57 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{33}N_5O_5$, m/e. Išskaičiuota: 543,62; Rasta: 543,4 (MH^+);
- 5 2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-[2-(2-metoksimetilfenoksi)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (58 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{29}N_5O_3$, m/e. Išskaičiuota: 483,57; Rasta: 484 (MH^+);
- N*-[2-(2-etoksimetilfenoksi)etil]-2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (59 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{31}N_5O_3$, m/e.
- 10 Išskaičiuota: 497,6; Rasta: 498,3 (MH^+);
- 2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-[2-(2-propoksimetilfenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (60 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{33}N_5O_3$, m/e. Išskaičiuota: 511,62; Rasta: 511,5 (MH^+);
- 2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-[2-(2-izopropoksimetilfenoksi)etil]-3-
- 15 metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (61 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{33}N_5O_3$, m/e. Išskaičiuota: 511,62; Rasta: 511,6 (MH^+);
- 2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-{2-[2-(2-metoksietoksimetil)fenoksi]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (62 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{33}N_5O_4$, m/e. Išskaičiuota: 527,62; Rasta: 527,7 (MH^+);
- 20 2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-[2-(2-morfolin-4-ilfenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (63 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{32}N_6O_4$, m/e. Išskaičiuota: 540,73; Rasta: 541,8 (MH^+);
- N*-(2-fenilsulfoniletil)-2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (64 junginys); MS (Biolon): $C_{26}H_{25}N_5O_4S$, m/e.
- 25 Išskaičiuota: 503,59; Rasta: 504,2 (MH^+);
- 2-(2-{2-[1-(6-fluor-5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzkarboksirūgštis (65 junginys); MS (ESI): $C_{27}H_{24}N_5O_5F$, m/e. Išskaičiuota: 517,52; Rasta: 518,2 (MH^+);
- 2-hidroksi-5-{2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etilo benzoatas (66 junginys); MS (Biolon): $C_{27}H_{25}N_5O_5$, m/e. Išskaičiuota: 499,52; Rasta: 500,2 (MH^+);
- 30

2-[1-(5-fluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-[2-(2-morfolin-4-ilfenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (67 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{31}N_6O_3F$, m/e. Išskaičiuota: 542,62; Rasta: 543,4 (MH^+);

N-(2-fenilsulfoniletil)-2-[1-(5-fluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (68 junginys); MS (Biolon): $C_{26}H_{24}N_5O_3FS$, m/e. Išskaičiuota: 505,58; Rasta: 506,5 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(4,6-difluor-5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (69 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{27}N_5O_5F_2$, m/e. Išskaičiuota: 563,52; Rasta: 563,4 (MH^+);

10 2-(2-{2-[1-(4,6-difluor-5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzkarboksirūgštis (70 junginys); MS (Biolon): $C_{27}H_{23}N_5O_5F_2$, m/e. Išskaičiuota: 536,51; Rasta: 563 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(4,6-difluor-5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (71 junginys); MS 15 (Biolon): $C_{32}H_{29}N_7O_4F_2$, m/e. Išskaičiuota: 613,62; Rasta: 614,3 (MH^+);

2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-{2-[2-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)fenoksi]etil}-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (72 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{30}N_{10}O_3$, m/e. Išskaičiuota: 578,63; Rasta: 579,4 (MH^+); ir

20 2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-{2-[2-(3-metil[1,2,4]oksadiazol-5-il)fenoksi]etil}-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (73 junginys); MS (Biolon): $C_{32}H_{29}N_9O_3$, m/e. Išskaičiuota: 587,64; Rasta: 588,2 (MH^+).

25

9 PAVYZDYS

2-[2-(2-{1-[5-(1-lminoetil)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]benzenkarboksirūgštis (74 junginys)

30

(a) 3,4-Diaminopiridino (51,7 g, 0,46 mol) tirpalas acto rūgštyje (400 ml) šildytas 85 °C temperatūroje, o po to sudedamas metil-1-iminodietilo malonatas

(125 g, 0,60 mol) per tris lygias porcijas 6-ių valandų laikotarpyje. Mišinys šildytas 85 °C temperatūroje 12 valandų ir 120 °C temperatūroje dar 1 valandą, atšaldytas ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Liekana atšaldyta iki 0 °C ir neutralizuota 5 N amonio hidroksidu. Vandeninis sluoksnius išekstrahuotas, keletą kartų etilo acetatu, o sujungti ekstraktai plauti paeiliui natrio bikarbonatu ir natrio chloridu, išdžiovinti (Na_2SO_4), nufiltruoti ir sukonzentruoti sumažintame slėgyje, duoda 2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)etilo propionatą (60,4 g, 58 % išeiga) į gintarą panašią kietą medžiagą. ^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3), δ , m. d.: 9,00 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, $J=9,4$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J=9,4$ Hz), 4,25 (m, 3H), 1,78 (d, 3H, $J=7,8$ Hz), 1,30 (t, 3H, $J=4,7$ Hz).

(b) 2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)etilo propionato (60,4 g, 0,28 mol) tirpalas trifluoracto rūgštyje (100 ml) hidrintas 2 dienas 344,7 kPa slėgyje, esant platinos (IV) oksidui (5 g). Mišinys nufiltruotas ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Liekana atšaldyta iki 0 °C, paveikta 4 M HCl/dioksanu, suspenduota į eterį, nufiltruota ir išdžiovinta. Tirpalai, turintys nuosėdų (15-20 g kiekvienas) naujoje trifluoracto rūgštyje (50 ml kiekvienas) hidrinti 24 valandas 344,7 kPa slėgyje, esant platinos (IV) oksidui (5 g kiekvienas). Mišiniai nufiltruoti ir sukonzentruoti sumažintame slėgyje. Liekanos azeotropiškai džiovintos tolueno/etanolio mišiniu ~ 1:1, 4 M HCl/dioksanu, suspenduotos į eterį, nufiltruotos ir išdžiovintos vakuume, duoda 2-(4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)etilo propionato dihydrochloridą (61,80 g, 75 % išeiga); ^1H -BMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , m. d.: 10,00 (pl. s, 2H), 4,35 (kvartetas, 1H, $J=7,1$ Hz), 4,25 (pl. s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,90 (pl. s, 2H), 1,60 (d, 3H, $J=7,1$ Hz), 1,20 (t, 3H, $J=6,9$ Hz).

(c) 2-(4,5,6,7-Tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)etilo propionato dihydrochlorido (60,2 g, 0,20 mol) tirpalas acetonitrile (400 ml) atšaldytas azoto atmosferoje iki 0 °C, paveiktas *N,N*-diizopropiletilaminu (35 ml, 0,20 mol), po to atšaldytas iki ~ -50 °C (ledas/acetonas), o po to 30 minučių laikotarpyje besikeičiančiomis dalimis paveiktas benzilo chlorformiatu (58 ml, 0,41 mol) ir *N,N*-diizopropiletilaminu (70 ml, 0,40 mol). Mišinys atšaldytas iki ~ -50 °C 1 valandai,

paliktas sušilti iki 20 °C ir po 16 valandų sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Liekana suspenduota į eterį, o suspensija paeiliui plauta natrio bikarbonatu, natrio chloridu, 0,1 M vandenilio chloridu ir natrio chloridu, išdžiovinta (Na_2SO_4), nufiltruota ir sukonzentruota sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinta etanolyje (320 ml) ir tirpalas atšaldytas iki ~ 5 0 °C azoto atmosferoje, o po to per 1 valandą sulašintas natrio etoksidas (21 masės %, 85 ml, 0,22 mol) palaikant reakcijos temperatūrą žemiau 0 °C. Mišinys atšaldytas iki ~ 5 °C 1 valandai, supusiausvirintas iki neutralaus pH, naudojant 50 ml 4 M vandenilio chlorido ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinta etilo acetate ir tirpalas perplautas natrio bikarbonatu ir natrio chloridu, išdžiovinta (Na_2SO_4), nufiltruota ir sukonzentruota sumažintame slėgyje. Liekana, išgryninta chromatografiškai silikageliu (heksanas/etilo acetatas), duoda 2-(1-etoksikarboniletil)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-karboksilatą (52 g, 72 % išeiga) šviesiai geltonos alyvos pavidalu; ^1H -BMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ , m. d.: 11,72 (pl. s, 1H), 7,32 (s, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,32 (pl. s, 2H), 4,02 (kvartetas, 2H, $J=9,3$ Hz), 3,77 (kvartetas, 1H, $J=8,3$ Hz), 3,66 (s, 2H), 2,55 (s, 2H), 1,38 (d, 3H, $J=8,3$ Hz), 1,13 (t, 3H, $J=9,3$ Hz).

(d) Mišinys, sudarytas iš 2-(1-etoksikarboniletil)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-karboksilato (6,37 g, 0,018 mol), 4-amino-3-(*N*-metilamino)benzenkarboksirūgšies (2,70 g, 0,016 mol) ir DMPU (20 ml) trumpai degazuotas vakuumė, šildytas 4 valandas 185 °C temperatūroje azoto atmosferoje, atšaldytas ir sujungtas su ekvivalenčiu benzeno kiekiu. Į mišinį pripylus eterio, gaunamos nuosėdos. Nuosėdos nufiltruotos, greitai išdžiovintos vakuumė, o po to grynintos išsodinant iš karšto etanolio/vandens. Nuosėdos nufiltruotos ir išdžiovintos, gaunant 2-[1-(5-benziloksikarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksirūgštį (4,73 g, 58 % išeiga); ^1H -BMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ , m. d.: 12,70 (pl. s, 1H), 11,8 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,64 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,31 (s, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,66 (kvartetas, 1H, $J=5,2$ Hz), 4,32 (pl. s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,65 (pl. s, 2H), 2,52 (pl. s, 2H), 1,73 (d, 3H, $J=5,2$ Hz).

(e) Mišinys, sudarytas iš 2-[1-(5-benziloksikarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksirūgšties (0,75 g, 1,6 mmol), DMF-do (6,5 ml), metil-2-(2-aminoetoksi)benzoato (0,38 g, 1,6 mmol) ir HOBT (0,22 g, 1,6 mmol), atšaldytas azoto atmosferoje iki -40 °C temperatūros, 5 paveiktas EDC (0,32 g, 1,6 mmol) ir *N,N*-diizopropiletilaminu (0,29 ml, 1,6 mmol), o po 15 minučių papildomu *N,N*-diizopropiletilamino (0,29 ml) kiekiu, paliktas sušilti iki 20 °C temperatūros ir maišytas 16 valandų. Po to mišinys atšaldytas iki -40 °C temperatūros, paveiktas papildomu kiekiu EDC (0,080 g) ir *N,N*-diizopropiletilaminu (0,50 ml), maišytas 15 minučių -40 °C temperatūroje ir 2 valandas 20 °C temperatūroje, nudistiliuotas naudojant trumpą distiliatorių. Liekana padalinta tarp chloroformo ir natrio bikarbonato, o organinis sluoksnis perplautas natrio chloridu, 0,5 M kalio sulfatu, išdžiovintas (Na₂SO₄), nufiltruotas ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Liekana, išgryninta chromatografiškai silikageliu (CHCl₃/MeOH/AcOH:95/5/1), yra 2-(1-{6-[2-(2-15 metoksikarbonilfenoksi)etilkarbamoil]-1-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il}etil)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-5-benzilo karboksilatas (0,69 g, 66 % išeiga) kaip stiklingos rudos putos; ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ, m. d.: 11,92 (s, 1H), 8,49 (t, 1H *J*=5,0 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, *J*=9,9 Hz), 7,60 (m, 2H), 7,50 (t, 1H, *J*=8,3 Hz), 7,30 (m, 5H), 7,19 (d, 1H, *J*=9,9 Hz), 6,99 (t, 1H, *J*=8,3 Hz), 5,04 (s, 2H), 20 4,61 (kvartetas, 1H, *J*=8,8 Hz), 4,30 (pl. s, 2H), 4,20 (t, 1H, *J*=5,0 Hz), 3,74 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,63 (m, 4H), 2,55 (pl. s, 2H), 1,67 (d, 3H, *J*=8,8 Hz).

(f) 2-(1-{6-[2-(2-Metoksikarbonilfenoksi)etilkarbamoil]-1-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il}etil)-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-5-benzilo karboksilato (0,69 g, 1,1 mmol) tirpalas THF-ne (2 ml) ir vandenyje (2 ml) 25 atšaldytas azoto atmosferoje iki 0 °C temperatūros, paveiktas 2 N ličio hidroksidu (1,1 ml, 2,2 mmol), paliktas sušilti iki 20 °C temperatūros ir maišytas 8 valandas. Po to mišinys atšaldytas iki 0 °C temperatūros, paveiktas papildomu kiekiu 2 N ličio hidroksido (1,1 ml), paliktas sušilti iki 20 °C temperatūros, maišytas 6 valandas, atšaldytas iki 0 °C temperatūros, supusiusvirintas 1 M vandenilio chlorido ir sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Liekana rūpestingai perplauta 30

šaltu natrio chloridu ir vandeniu, o po to išdžiovinta vakuume, duoda 5-benziloksikarbonil-2-(2-{3-metil-2-[1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštį (0,56 g, 83 % išeiga) kaip stiklingas nuosėdas; ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ, m. d.:

5 11,87 (pl. s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J=9,7 Hz), 7,56 (d, 1H, J=9,7 Hz), 7,42 (d, 1H, J=7,7 Hz), 7,32 (s, 5H), 7,23 (t, 1H, J=7,7 Hz), 7,06 (d, 1H, J=7,7 Hz), 6,90 (t, 1H, J=7,7 Hz), 5,08 (s, 2H), 4,63 (kvartetas, 1H, J=7,7 Hz), 4,32 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 1,71 (d, 3H, J=7,7 Hz).

(g) 5-Benziloksikarbonil-2-(2-{3-metil-2-[1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)-benzenkarboksirūgštis (0,561 g, 0 90 mmol) tirpalas ledinėje acto rūgštyje (2 ml) šildytas azoto atmosferoje vandens vonioje iki 10 °C temperatūros, po to paveiktas vandenilio bromidu acto rūgštyje (2 ml 30 tirpalo) ir paliktas sušilti iki 20 °C temperatūros vienai valandai, sukonzentruotas azoto srovėje. Liekana ištirpinta

15 mažame etanolio kiekyje, o gautas tirpalas sulašintas į maišomą eterį, gaunant rudos spalvos nuosėdas. Nuosėdos, nufiltruotos ir išdžiovintos, duoda 2-(2-{3-metil-2-[(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)-benzenkarboksirūgšties hidrobromidą (0,651 g); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ, m. d.: 9,31 (pl. s, 2H), 8,63 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,63 (m, 2H), 7,47 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,21 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,00 (t, 1H, J=7,9 Hz), 5,21 (kvartetas, 1H, J=6,3 Hz), 4,29 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 1,79 (d, 3H, J=6,3 Hz).

20

(h) 2-(2-{3-Metil-2-[(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)-benzenkarboksirūgšties hidrobromido

25 (0,30 g, 0,46 mmol) tirpalas DMF-de (1,5 ml) atšaldytas azotu iki 0 °C temperatūros, paveiktas etilo acetimidatu (0,12 g, 0,92 mmol) ir *N,N*-diizoprpiletilaminu (0,25 ml, 1,4 mmol), atšaldytas iki 0 °C 30 minučių, o po to paliktas sušilti iki 20 °C temperatūros, maišytas 20 valandų. Po to mišinys vėl atšaldytas iki 0 °C, paveiktas papildomu kiekiu etilo acetimidato (0,06 g) ir *N,N*-diizoprpiletilamino (0,16 ml), paliktas sušilti iki 20 °C temperatūros ir maišytas 2

30

valandas. Mišinys atšaldytas iki 0 °C, paveiktas papildomu kiekiu etilo acetimidato (0,03 g), paliktas sušilti iki 20 °C temperatūros ir maišytas 2 valandas. gautas mišinys sulašintas į maišomą eterį, gaunant nuosėdas. Nuosėdos atskirtos dekantuojant nuo tirpiklio ir išdžiovintos vakuume. Liekana išsodinta iš etanolio/eterio ir išgryninta preparatyvine atvirkščių fazių HPLC: 2 50 % MeCN/H₂O (20 ml HCl) per 50 minučių. Liofilizuotos frakcijos duoda 2-[2-(2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)etil]-3H-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)-benzenkarboksirūgštį (0,145 g, 52 % išeiga); ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ, m. d. : 9,77 (s, 2H), 9,34 (2s, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,71 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,71 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,60 (d, 1H, J=7,7 Hz), 7,49 (t, 1H, J=7,7 Hz), 7,21 (d, 1H, J=7,7 Hz), 6,99 (t, 1H, J=7,7 Hz), 5,37 (m, 1H), 4,71 (2s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,82 (s, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,40 (d, 3H, J=3,5 Hz) 1,85 (d, 3H, J=5,1 Hz). MS (ESI): C₂₉H₃₁N₇O₄, m/e. Išskaičiuota: 529,61; Rasta: 530,3 (MH⁺).

15

10 PAVYZDYS

2-(2-{2-[1-(4,6,7-Trifluor-1H-imidazol-2-il)etil]-3-metil-3H-benzoimidazol-5-karbonilamino]etoksi}etilo benzoatas
(75 junginys)

20

(a) 2,3,4,6-Tetrafluornitrobenzeno (0,6 g, 3,1 mmol) tirpalas amoniako/dioksano mišinyje (Aldrich, 0,5 M, 7,5 mmol), maišytas kambario temperatūroje 3 valandas, duoda smulkias baltas nuosėdas. Mišinys praskiedžiamas lygiu tūriu vandens, kad ištirpintų baltas nuosėdas ir duotų geltonus kristalus. Kristalai, atskirti ir išdžiovinti, duoda 2,3,5-trifluor-6-nitroaniliną (307 mg, 51 % išeiga) geltonų adatų pavidalu; lyd. temp. 66 °C; ¹H-BMR (CDCl₃), δ: 6,4 (m, 1H), 6,0 (s, 2H).

(b) Mišinys, sudarytas iš 2,3,5-trifluor-6-nitroanilino (300 mg, 1,56 mmol) ir 10 % paladžio ant anglies absoliučiam etanolyje, hidrintas per naktį atmosferos slėgyje, nufiltruotas azoto atmosferoje, duoda 1,2-diamino-3,4,6-trifluorbenzeną

30

(219 mg, 87 % išeiga) purpurinės spalvos kietos medžiagos pavidalu; MS (M^+): 162,7, +41 +82 (+ACN, +2ACN). Išskaičiuota: $C_6H_5F_3N_2$: 162,11.

(c) Mišinys, sudarytas iš 1,2-diamino-3,4,6-trifluorbenzeno (1,92 g, 11,8 mmol), 2-etoksikarbonimidoetilo propionato (3,1 g, 14,7 mmol) ir absoliutaus etanolio (6 ml), šildytas su grįžtamuju šaldytuvu iki kol nebevyksta jokių tolimesnių reakcijos pokyčių pagal plonasluoksnės chromatografijos duomenis, nufiltruotas nuo NH_4Cl ir sukonzentruotas. Liekana, gryninta chromatografiškai silikageliu (heksanas:metileno chloridas:etilo acetatas, 5:5:1), duoda 2-(4,6,7-trifluor-1*H*-benzoimidazol)etilo propionatą (1,37 g, 42 % išeiga) gelsvai rudos kristalinės medžiagos pavidalu; 1H -BMR ($CDCl_3$), δ : 10,35 (s, 1/2H), 7,05 (s, 1/2H), 6,7 (m, 1H), 4,25 (dd, 2H), 4,15 (dd, 1H), 1,73 (d, 3H), 1,31 (t, 3H); M^+ : 272,9; Išskaičiuota: $C_{12}H_{11}F_3N_2O_2$: 272,23.

(d) 2-(4,6,7-Trifluor-1*H*-benzoimidazol)etilo propionatas (988 mg, 3,63 mmol) sujungtas su 2-[2-(4-amino-3-metilaminobenzoilamino)etoksi]benzoatu (1,3 g, 3,63 mmol) ir patalpintas į vakuumą 4 valandoms, o po to sujungtas su DMPU (4 ml). Mišinys maišytas iki kol pavirsta tirpalu, po to laikytas per naktį giliame vakuumė, kad būtų pašalintos liekamosios dujos, po to šildytas 195 °C temperatūroje azoto atmosferoje 4 valandas, atšaldytas iki kambario temperatūros, ir padalintas tarp etilo acetato ir vandens. Organinis sluoksnis atskirtas ir perplautas sūrymu, išdžiovintas natrio sulfatu ir sukonzentruotas. Liekana, gryninta chromatografiškai silikageliu (pakopinis gradientas nuo 100 % heksano iki 100 % etilo acetato) ir po to kristalinta iš MeOH/THF/vandens, duoda 2-(2-{2-([1-(4,6,7-trifluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karbonilamino}etoksi)etilo benzotą (1,0 g, 49 % išeiga) kaip baltą kristalinę kietą medžiagą; 1H -BMR ($CDCl_3$), δ : 6,84-8,07 (m, 8H), 4,93 (dd, 1H), 4,34 (dd, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 1,93 (d, 3H), 1,78 (s, 2H), 1,38 (t, 3H); LCMS M^+ : 566,2; Biolon M^+ : 565,7. Išskaičiuota: $C_{29}H_{26}F_3N_5O_4$: 565,55.

Sintetinant pagal 10 pavyzdžio metodiką, gauti tokie išradimo junginiai:

2-(2-{2-([1-(5,6-difluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (76 junginys); MS (Biolon), m/e. $C_{29}H_{27}N_5O_4F_2$. Išskaičiuota: 547,56; Rasta: 548,1 (MH^+);

5 2-(2-{2-([1-(4,6-difluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (77 junginys); MS (LCMS), m/e. $C_{29}H_{27}N_5O_4F_2$. Išskaičiuota: 547,56; Rasta: 548,3 (MH^+);

2-(2-{2-([1-(4,5,6-trifluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (78 junginys); MS (LCMS), m/e. $C_{29}H_{26}N_5O_4F_3$. Išskaičiuota: 565,55; Rasta: 566,2 (MH^+);

10 2-(2-{2-([1-(4,6,7-trifluor-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil]-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (79 junginys); MS (LCMS), m/e. $C_{28}H_{24}N_5O_4F_3$. Išskaičiuota: 551,52; Rasta: 551,2 (MH^+).

11 PAVYZDYS

15 2-(2-{2-([1-(4,6,7-Trifluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis
(80 junginys)

Mišinys, sudarytas iš 2-(2-{2-([1-(4,6,7-trifluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karbonilamino}etoksi)etilo benzoato (118 mg, 0,21 mmol), metanolio (4 ml) ir 2 N natrio hidroksido (2,1 ml), maišytas kambario temperatūroje 4 valandas, neutralizuotas 2 N vandenilio chloridu (2,1 ml) ir padalintas tarp etilo acetato ir sotaus amonio chlorido. Vandeninis sluoksnis atskirtas ir išekstrahuotas etilo acetatu (3 kartus). Sujungti organiniai sluoksniai perplauti sūrymu, išdžiovinti natrio sulfatu ir sukonzentruoti iki baltos kietos medžiagos. Liekana ištirpinta šiltame etanolyje (10 ml) ir 4 M vandenilio chlorido/dioksano tirpale. Tirpalas, praskiestas etileteriu, duoda nuosėdas. Nuosėdos, atskirtos ir išdžiovintos, duoda 2-(2-{2-([1-(4,6,7-trifluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)-
25 benzenkarboksirūgštį kaip baltą kietą medžiagą; MS (LCMS), m/e. $C_{27}H_{22}N_5O_4F_3$. Išskaičiuota: 537,50; Rasta: 538,4 (MH^+).

Sintetinant pagal 11 pavyzdžio metodiką, gauti tokie išradimo junginiai:

2-(2-{2-([1-(5,6-difluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (81 junginys); MS (LCMS), m/e: $C_{27}H_{23}N_5O_4F_2$. Išskaičiuota: 519,51; Rasta: 520,2 (MH^+);

2-(2-{2-([1-(4,6-difluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (82 junginys); MS (LCMS), m/e: $C_{27}H_{23}N_5O_4F_2$. Išskaičiuota: 519,51; Rasta: 520,2 (MH^+); ir

10 2-(2-{2-([1-(4,6,7-trifluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (83 junginys); MS (Biolon), m/e: $C_{27}H_{22}N_5O_4F_3$. Išskaičiuota: 537,5; Rasta: 537,7 (MH^+).

12 PAVYZDYS

15 2-(2-{2-([1-(1-izobutiril-5-metoksikarboniloksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas
(84 junginys)

Mišinys, sudarytas iš 2-(2-{2-([1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karbonilamino}etoksi)etilo benzoato (0,50g, 0,95 mmol), dimetilformamido (5 ml), cezio karbonato (0,93 g, 2,85 mmol) ir izobutano rūgšties anhidrido (0,17 ml, 1,05 mmol), maišytas 2 valandas, po to praskiestas dichlormetanu (50 ml) ir perleistas per celito filtrą. Tirpiklis pašalintas vakuume, o liekana ištirpinta dichlormetane (5 ml). Tirpalas sujungtas su diizopropiletilaminu
25 (0,47 ml, 2,7 mmol) ir metileno chlorformiatu (0,1 ml, 1,3 mmol), gautas mišinys maišytas 1 valandą. Tirpiklis pašalintas vakuume, o liekana išgryninta chromatografiškai silikageliu, eliuентаis naudojant etanolį ir dichlormetaną, gaunant 2-(2-{2-([1-(1-izobutiril-5-metoksikarboniloksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatą (0,20 g, 32 %
30 išeiga) kaip bespalvę amorfinę medžiagą; MS (Biolon), m/e: $C_{35}H_{37}N_5O_8$: Išskaičiuota: 655,72; Rasta: 656,1 (MH^+).

Sintetinant pagal 12 pavyzdžio metodiką, gauti tokie išradimo provaistai:

- 2-(1-{6-[2-(2-etoksikarbonilfenoksi)etilkarbamoil]-1-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il}etil)-5-hidroksibenzoimidazol-1-metilo karboksilatas (85 junginys); MS (ESI): $C_{31}H_{31}N_5O_7$, m/e. Išskaičiuota: 585,62; Rasta: 586,2 (MH^+);
- 5 2-(1-{6-[2-(2-etoksikarbonilfenoksi)etilkarbamoil]-1-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il}etil)-5-metoksikarboniloksibenzoimidazol-1-etilo karboksilatas (86 junginys); MS (ESI): $C_{33}H_{33}N_5O_7$, m/e. Išskaičiuota: 643,66; Rasta: 644,2 (MH^+);
- 2-(2-{2-[1-(5-hidroksi-1-izobutiril-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (87 junginys); MS (ESI): $C_{33}H_{35}N_5O_6$, m/e. Išskaičiuota: 597,68; Rasta: 598,2 (MH^+);
- 10 2-(2-{2-[1-(1-benzoil-5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (88 junginys); MS (ESI): $C_{36}H_{33}N_5O_6$, m/e. Išskaičiuota: 631,69; Rasta: 632,3 (MH^+);
- 15 2-(2-{2-[1-(1-dimetilkarbamoil-5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (89 junginys); MS (ESI): $C_{32}H_{34}N_6O_6$, m/e. Išskaičiuota: 598,66; Rasta: 599,3 (MH^+);
- 2-(2-{2-[1-(1-acetoksimetil-5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (90 junginys), MS (Biolon): $C_{32}H_{33}N_5O_7$, m/e. Išskaičiuota: 599,65; Rasta: 600,7 (MH^+);
- 20 2-[2-(2-{1-[1-(2,2-dimetilpropioniloksimitil)-5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]-etilo benzoatas (91 junginys); MS (ESI): $C_{35}H_{39}N_5O_7$, m/e. Išskaičiuota: 641,74; Rasta: 642,3 (MH^+);
- 2-(2-{2-[1-(1-izobutiril-5-metoksikarboniloksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (92 junginys); MS (Biolon): $C_{35}H_{37}N_5O_8$, m/e. Išskaičiuota: 655,72; Rasta: 656,1 (MH^+);
- 25 5-etoksikarboniloksi-2-(1-{6-[2-(2-etoksikarbonilfenoksi)etilkarbamoil]-1-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il}etil)benzoimidazol-1-etilo karboksilatas (93 junginys); MS (ESI): $C_{35}H_{37}N_5O_9$, m/e. Išskaičiuota: 671,72; Rasta: 672,4 (MH^+);

2-(1-{6-[2-(2-etoksikarbonilfenoksi)etilkarbamoil]-1-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il}etil)-5-izopropoksikarboniloksibenzoimidazol-1-izopropilo karboksilatas (94 junginys); MS (ESI): $C_{37}H_{41}N_5O_9$, m/e. Išskaičiuota: 699,79; Rasta: 700,4 (MH^+); ir

2-(2-{2-[1-(1-acetil-5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (95 junginys); MS (ESI): $C_{31}H_{31}N_5O_6$, m/e. Išskaičiuota: 569,62; Rasta: 570,1 (MH^+).

Sintetinant kaip aprašyta šioje paraiškoje, arba pagal metodus, žinomus patyrusiems šios srities specialistams, gauti tokie papildomi išradimo junginiai:

10 C-[2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3*H*-benzoimidazol-5-il]-metilaminas (96 junginys);

C-[2-(1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-5-il]metilaminas (97 junginys); MS (Biolon): $C_{20}H_{17}N_5$, m/e. Išskaičiuota: 327,4; Rasta: 328,1 (MH^+);

15 C-[2-(5-metil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-metilaminas (98 junginys); MS (Biolon): $C_{17}H_{17}N_5$, m/e. Išskaičiuota: 291,4; Rasta: 292,3 (MH^+);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-5-karboksirūgštis (99 junginys);

20 3-[2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino]propiono rūgštis (100 junginys); 1H -BMR (300 MHz, CD_3OD): 1,92 (m, 2H, $J=7,2$ Hz), 2,38 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 3,47 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 4,30 (s, 2H), 7,54 (d, 1H, $J=10,0$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J=8,6$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J=10,0$ Hz), 7,81 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, $J=8,6$ Hz), 8,12 (s, 1H);

25 2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-naft-1-iletil)-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (101 junginys); 1H -BMR (300 MHz, CD_3OD): 3,42 (t, 2H, $J=7,5$ Hz), 3,75 (t, 2H, $J=7,5$ Hz), 7,39-7,81 (m, 12H), 8,08 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J=10,0$ Hz);

30 2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (102 junginys); 1H -BMR (300 MHz, CD_3OD): 3,41 (t, 2H, $J=7,4$ Hz), 3,72 (t, 2H, $J=7,4$ Hz), 3,96 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 7,37-7,54

(m, 5H), 7,67 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,80-7,85 (m, 2H), 8,70 (d, 1H, J=0,9 Hz), 8,24 (d, 1H, J=8,1 Hz);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletįl)-3*H*-benzoimidazol-4-karboksamidas (103 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD):
 5 3,45 (t, 2H, J=7,2 Hz), 3,74 (s, 3H), 3,83 (t, 2H, J=7,2 Hz), 4,27 (s, 2H), 7,36-7,55 (m, 7H), 7,71-7,77 (m, 3H), 7,83-7,86 (m, 2H), 8,24 (d, 1H, J=8,1 Hz);

(*S*)-2-[2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino]-3-indol-3-ilpropiono rūgštis (104) junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 3,36 (dd, 1H, J=14,6, 8,1 Hz), 3,53 (dd, 1H, J=14,6, 5,0 Hz), 3,92 (s,
 10 3H), 4,27 (s, 2H), 6,97 (t, 1H, J=7,4 Hz), 7,07 (t, 1H, J=7,4 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,33 (d, 1H J=7,8 Hz), 7,51 (dd, 1H, J=8,4, 1,5 Hz), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,73-7,80 (m, 3H), 7,96 (d, 1H, J=0,9 Hz), 8,39 (d, J=7,5 Hz, dalinai pakeistas);

(*R*)-2-[2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino]-3-indol-3-ilpropiono rūgštis (105 junginys); ¹H-BMR (300MHz,
 15 CD₃OD): 3,35 (dd, 1H, J=14,5, 8,1 Hz), 3,51 (dd, 1H, J=14,4, 4,8 Hz), 3,90 (s, 3H), 4,23 (s, 2H), 6,96 (t, 1H, J=7,4 Hz), 7,06 (t, 1H, J=7,4 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,44 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,58-7,74 (m, 5H), 7,94 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,1 Hz, dalinai pakeistas);

2-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-naft-1-iletįl)-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (106 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 3,42 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,76 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,97 (s, 3H), 7,38-7,60 (m, 5H), 7,65 (d, 1H, J=8,7Hz),
 20 7,72-7,79 (m, 4H), 7,85 (dd, 1H, J=8,6, 1,5 Hz), 8,04 (d, 1H, J=1,2 Hz), 8,26 (d, 1H, J=8,4 Hz);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(4-aminobutįl)-3*H*-benzoimidazol-4-karboksamidas (107 junginys); MS (Biolon): C₂₂H₂₇N₇O₁, m/e. Iřskaičiuota: 405,4; Rasta: 406,5 (MH⁺);

2-[1-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletįl)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (108 junginys); MS (Biolon): C₃₁H₃₀N₆O₁, m/e. Iřskaičiuota: 502,6; Rasta: 503,3 (MH⁺);

2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletel)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (109 junginys); MS (Biolon): C₂₈H₂₄N₆O₁, m/e. Iškaičiuota: 460,5; Rasta: 461,3 (MH⁺);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilkarbonil)-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletel)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (110 junginys); MS (Biolon): C₃₀H₂₆N₆O₂, m/e. Iškaičiuota: 502,6; Rasta: 503,6 (MH⁺);

2-(5-karbamoil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-naft-1-iletel)-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (111 junginys);

2-(5-aminometil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletel)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (112 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 1,67 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,47 (dd, 1H, J=15,3, 9,3 Hz), 2,76 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H, J=15,7, 7,5 Hz), 3,05 (d, 2H, J=6,9 Hz), 3,41 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,75 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,90 (s, 3H), 7,35-7,53 (m, 5H), 7,61 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,72-7,75 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H, J=8,1, 1,2 Hz), 7,99 (d, 1H, J=0,9 Hz), 8,26 (d, 1H, J=8,4 Hz);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(3-fenilpropil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (113 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 1,98 (m, 2H), 2,72 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,46 (t, 2H, J=7,2 Hz), 4,01 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 4H), 7,56 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,70 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,77 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,85-7,88 (m, 2H), 8,16 (s, 1H, J=1H);

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(2-fenoksietil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (114 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 3,80 (t, 2H, J=5,0 Hz), 3,99 (s, 3H), 4,17 (t, 2H, J=5,0 Hz), 4,27 (s, 2H), 6,88 (t, 1H, J=7,5 Hz), 6,92 (d, 2H, J=7,5 Hz), 7,22 (t, 2H, J=7,5 Hz), 7,55 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,68 (d, 1H, J=6,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J=8,7 Hz), 8,18 (s, 1H);

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletel)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (115 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,45 (2,43, s, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,42 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,75 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 4,70 (4,80, s, 2H), 7,38-7,53 (m, 4H), 7,63-7,87 (m, 4H), 8,04 (d, J=1,5 Hz, 8,08, s, 1H), 8,26 (d, 1H, J=8,0 Hz);

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilkarbonil]-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (116 junginys);
¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,45 (2,43, s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,41 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,74 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,97 (m, 2H), 4,18 (4,18, s, 3H), 4,66 (4,80, s, 2H),
5 7,38-7,54 (m, 4H), 7,72-7,92 (m, 4H), 8,04 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J=7,8 Hz);

2-(5-iminometil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (117 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,95 (m, 2H), 3,40 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,74 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,90 (3,89, s, 3H), 3,98 (m, 2H), 4,70 (4,82, s, 2H), 7,39-7,52 (m, 4H), 7,63-7,84 (m, 4H),
10 8,03 (s, 1H), 8,16 (8,18, s, 1H), 8,24 (d, 1H, J=8,4 Hz);

2-(5-aminometil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-benzoimidazol-2-ilkarbonil)-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (118 junginys), ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 1,69 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,55 (dd, 1H, J=15,0, 11,4 Hz), 2,81-3,08 (m, 5H), 3,44 (t, 2H, J=7,5 Hz), 3,74 (m, 2H), 4,23 (s, 3H),
15 7,39-7,52 (m, 4H), 7,75 (dd, 1H, J=6,1, 3,2 Hz), 7,83-7,88 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, J=8,7 Hz), 8,10 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,1 Hz);

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-(2-fenoksietil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (119 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,45 (2,43, s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,80 (t, 2H, J=5,6 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 4,17 (t, 2H, J=5,6 Hz), 4,71 (4,81, s, 2H), 6,89 (t, 1H, J=7,3 Hz), 6,93 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,23 (dd, 2H, J=8,6, 7,3 Hz), 7,66 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,85 (d, 1H, J=7,8 Hz), 8,13 (s, 1H);

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-(2-benzo[1,3]dioksol-4-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (120 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,45 (2,43, s, 3H), 2,89-2,97 (m, 4H), 3,65 (t, 2H, J=7,1 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 4,71 (4,81, s, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,65-6,74 (m, 3H), 7,64 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,76-7,79 (m, 1H), 8,06 (m, 1H);

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-(benzoimidazol-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (121 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,46 (2,44, s, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,92 (s,

3H), 3,95-4,01 (m, 4H), 4,73 (4,79, s, 2H), 4,80 (m, 2H), 7,54-7,64 (m, 4H), 7,83 (dd, 1H, J=6,5, 2,2 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,98 (dd, J=6,5, 2,1 Hz), 9,49 (s, 1H);

N-[2-(5-hidroksi-1*H*-indol-2-il)etil]-2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas

5 (122 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,42 (2,39, s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,99 (t, 2H, J=7,1 Hz), 3,67 (t, 2H, J=7,1 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 4,66 (4,76, s, 2H), 6,61 (dd, 1H, J=8,5, 2,3 Hz), 6,94 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,06 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J=8,5 Hz), 7,59 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,76 (dd, 1H, J=8,4, 1,2 Hz), 7,87 (d, 1H, J=1,2 Hz);

10 2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-[2-(2-chlorfenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (123 junginys); MS (Biolon): C₂₆H₂₈N₇O₂Cl, m/e. Išskaičiuota: 506,0; Rasta: 506,3 (MH⁺);

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-[2-(3-chlorfenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (124 junginys);

15 MS (Biolon): C₂₆H₂₈N₇O₂Cl, m/e. Išskaičiuota: 506,0; Rasta: 506,7 (MH⁺);

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletįl)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (125 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,48 (2,46, s, 3H), 3,00 (m, 2H), 3,60 (t, 2H, J=6,6 Hz), 3,90-4,05 (m, 7H), 4,76 (4,76, s, 2H), 6,64 (6,66, s, dalinai pakeistas), 7,45-
20 7,95 (m, 9H), 8,02 (m, dalinai pakeistas), 8,17 (d, 1H, J=8,1 Hz), 8,96 (s, dalinai pakeistas);

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-(2-hidroksi-2-naft-1-iletįl)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (126 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,45 (2,43, s, 3H), 2,94 (m, 2H), 3,55 (dd, 1H, J=13,6, 8,3 Hz), 3,91-3,99 (m, 6H), 4,70 (4,80, s, 2H), 5,78 (dd, 1H, J=8,3, 3,6 Hz), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,66 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,76-7,88 (m, 4H), 8,08 (m, 1H), 8,39 (d, 1H, J=8,4 Hz);

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-[2-(2-hidroksinaft-1-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (127 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,43 (2,41, s, 3H), 2,92 (m, 2H), 3,41 (t, 2H, J=7,1 Hz), 3,69 (t, 2H, J=7,1 Hz), 3,85 (s, 3H), 3,93-3,96 (m, 2H), 4,68 (4,78,

s, 2H), 7,11 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,21 (t, 1H, J=7,5 Hz), 7,38 (dt, 1H, J=1,2, 7,6 Hz), 7,50-7,61 (m, 2H), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=8,4 Hz);

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-[2-(4-hidroksinaftal-1-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (128 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,42 (2,40, s, 3H), 2,89 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,69 (t, 2H, J=7,2 Hz), 3,82 (3,83, s, 3H), 3,93 (m, 2H), 4,64 (4,76, s, 2H), 6,72 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,17 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,37 (t, 1H, J=7,5 Hz), 7,46 (dt, 1H, J=0,9, 6,9 Hz), 7,62 (d, 1H, J=8,5 Hz), 7,77 (d, 1H, J=8,5 Hz), 7,95 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,17 (d, 1H, J=8,4 Hz);

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-[2-(2-metoksifenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (129 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,45 (2,43, s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,80 (m, 5H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 4,17 (t, 2H, J=5,4 Hz), 4,71 (4,81, s, 2H), 6,85-7,00 (m, 4H), 7,66 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,84 (m, 1H), 8,13 (s, 1H);

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-naft-2-ilmetil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (130 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,44 (2,42, s, 3H), 2,92 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 4,68 (4,78, s, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H, J=8,6, 1,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,78-7,83 (m, 4H), 7,90 (m, 1H), 8,16 (m, 1H);

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-(3-pirid-4-ilpropil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (131 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,11 (m, 2H), 2,46 (2,43, s, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,06 (t, 2H, J=7,7 Hz), 3,51 (t, 2H, J=6,8 Hz), 3,98 (m, 5H), 4,72 (4,82, s, 2H), 7,67 (d, 1H, J=8,5 Hz), 7,83 (dd, 1H, J=8,5, 1,3 Hz), 8,00 (d, 2H, J=6,6 Hz), 8,15 (d, 1H, J=1,3 Hz), 8,70 (d, 2H, J=6,6 Hz);

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(2,3-dihidroksi)propil-*N*-(2-naft-1-iletal)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (132 junginys); MS (Biolon): C₃₂H₃₂N₈O₃, m/e. Išskaičiuota: 576,6; Rasta: 577,5 (MH⁺); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 3,41 (t, 2H, J=7,5 Hz), 3,58-3,76 (m, 4H), 4,05 (m, 1H), 4,45 (dd, 1H, J=14,9, 8,5 Hz), 4,61 (dd, 1H, J=14,9, 3,2 Hz), 7,36-7,52 (m, 4H), 7,66-7,85 (m, 4H), 8,14 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J=7,8 Hz);

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-[2-(4-metoksifenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (133 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,45 (2,43, s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,77 (t, 2H, J=5,6 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 4,12 (t, 2H, J=5,6 Hz), 4,71 (4,81, s, 2H), 6,78-6,89 (m, 4H), 7,66 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,84 (m, 1H), 8,13 (d, 1H, J=1,2 Hz);

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilkarbonil)-3-(2,3-dihidroksi)propil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazole-5-karboksamidas (134 junginys); MS (Biolon): C₃₂H₃₀N₇O₄, m/e. Išskaičiuota: 590,6; Rasta: 590,7 (MH⁺); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 3,42 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,74 (t, 2H, J=7,4 Hz), 4,00 (d, 2H, J=4,2 Hz), 4,38 (t, 1H, J=11,7 Hz), 4,56 (dd, 1H, J=12,5, 3,5 Hz), 7,34-7,51 (m, 5H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,72-7,86 (m, 4H), 8,05 (d, 1H, J=1,2 Hz), 8,25 (d, 1H, J=8,1 Hz);

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-[2-(1,2,3,4-tetrahidronaft-1-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (135 junginys), ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 1,69-2,11 (m, 6H), 2,45 (2,43, s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,52 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,97 (m, 5H), 4,72 (4,81, s, 2H), 6,99-7,06 (m, 3H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,82-7,86 (m, 1H), 8,14 (d, 1H, J=0,9 Hz);

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-[2-(3-metoksifenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (136 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,45 (2,42, s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,78 (t, 2H, J=5,6 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 4,15 (t, 2H, J=5,6 Hz), 4,71 (4,80, s, 2H), 6,46-6,54 (m, 3H), 7,12 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,66 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,83 (m, 1H), 8,12 (m, 1H, J=1,2 Hz);

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(3-fenilpropil)-1*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (137 junginys);

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(3-hidroksi)propil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (138 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,09 (m, 2H), 3,44 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,58 (t, 2H, J=5,6 Hz), 3,77 (t, 2H, J=7,4 Hz), 4,55 (t, 2H, J=7,1 Hz), 7,32 (dd, 1H, J=8,6, 1,9 Hz), 7,37-7,55 (m, 4H),

7,61 (d, 1H, J=1,9 Hz), 7,69 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,73-7,88 (m, 4H), 8,11 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J=8,1Hz);

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(2,3-dihidroksi)propil-*N*-[2-(2-metoksi)fenoksietil]-3*H*-benzoimidazole-5-karboksamidas (139 junginys); MS (Biolon): C₂₉H₃₂N₈O₅, m/e. Išskaičiuota: 572,62; Rasta: 573,3 (MH⁺); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 3,58-3,69 (m, 2H), 3,80 (m, 5H), 4,07 (m, 1H), 4,17 (t, 2H, J=5,3 Hz), 4,47 (dd, 1H, J=15,0, 8,4 Hz), 4,64 dd, 1H, J=15,0, 3,0 Hz), 6,66-7,00 (m, 4H), 7,38 (dd, 1H, J=8,6, 1,7 Hz), 7,66 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,70 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,78 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,87 (dd, 1H, J=8,6, 1,5 Hz), 8,24 (d, 1H, J=1,5 Hz);

10 2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-(2,3-dihidroksi)propil)-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (140 junginys); MS (Biolon): C₃₃H₃₄N₈O₃, m/e. Išskaičiuota: 590,7; Rasta: 591,3 (MH⁺);

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilcarbonil)-3-(2,3-dihidroksi)propil)-*N*-[2-(2-metoksifenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (141 junginys); MS (Biolon): C₂₉H₃₀N₈O₆, m/e. Išskaičiuota: 586,6; Rasta: 587,5 (MH⁺); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 3,33 (m, 1H), 3,81 (m, 5H), 3,98 (d, 2H, J=4,5 Hz), 4,18 (t, 2H, J=5,4 Hz), 4,38 (t, 1H, J=12,0 Hz), 4,57 (dd, 1H, J=12,0, 3,5Hz), 6,85-7,00 (m, 4H), 7,30 (dd, 1H, J=8,7, 2,2 Hz), 7,60 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,64 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,74 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,80 (dd, 1H, J=8,4, 1,5 Hz), 8,14 (d, 1H, J=1,5 Hz);

20 2-[5-(1-iminoetil)aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil]-3-(2,3-dihidroksi)propil-*N*-[2-(2-metoksi)fenoksietil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (142 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 2,28 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,79-3,85 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,18 (t, 2H, J=5,4 Hz), 4,46 (dd, 1H, J=15,0, 8,7 Hz), 4,62-4,66 (m 3H), 6,86-7,00 (m, 4H), 7,53 (dd, 1H, J=8,7, 1,2 Hz), 7,68 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,77-7,80 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H, J=8,4, 1,4 Hz), 8,21 (d, 1H, J=1,4 Hz);

2-{2-[2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino]etoksi}metilo benzoatas (143 junginys); MS (Biolon): C₂₈H₂₈N₈O₄, m/e. Išskaičiuota: 54,56; Rasta: 541,4 (MH⁺);

30 2-{2-[2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino]etoksi}benzenkarboksirūgštis (144 junginys);

3-{2-[2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino]etoksi}metilo benzoatas (145 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{28}N_8O_4$, m/e. Išskaičiuota: 540,5; Rasta: 541,4 (MH^+);

- 2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-[2-(2,6-dimetoksi)fenoksietil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (146 junginys); 1H -BMR (300 MHz, CD_3OD): 3,71 (t, 2H, $J=5,3$ Hz), 3,73 (s, 6H), 4,01 (s, 3H), 4,13 (t, 2H, $J=5,3$ Hz), 6,63 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 6,99 (t, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,33 (dd, 1H, $J=8,6, 1,9$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J=1,9$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J=8,6$ Hz), 7,90 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 8,21 (d, 1H, $J=1,5$ Hz);
- 10 2-(5-guanidinometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(2,3-dihidroksi)propil-*N*-[2-(2-metoksifenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (147 junginys); 1H -BMR (300 MHz, CD_3OD): 3,57-3,69 (m, 2H), 3,80 (m, 5H), 4,05 (m, 1H), 4,17 (t, 2H, $J=5,4$ Hz), 4,45 (dd, 1H, $J=15,0, 8,7$ Hz), 4,58-4,65 (m, 3H), 6,85-7,00 (m, 4H), 7,50 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J=8,5$ Hz), 7,72 (d, 1H, $J=1,5$ Hz),
- 15 7,76 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,82 (dd, 1H, $J=8,5, 1,4$ Hz), 8,19 (d, 1H, $J=1,4$ Hz);

- 2-(5-iminometilaminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(2,3-dihidroksi)propil-*N*-[2-(2-metoksi)fenoksietil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (148 junginys), 1H -BMR (300 MHz, CD_3OD): 3,58-3,70 (m, 2H), 3,81 (m, 5H), 4,06 (m, 1H), 4,19 (t, 2H, $J=5,4$ Hz), 4,46 (dd, 1H, $J=15,0, 8,7$ Hz), 4,64 (dd, 1H, $J=15,0, 3,0$ Hz), 4,69 (4,73, s, 2H), 6,86-7,01 (m, 4H), 7,51 (dd, 1H, $J=8,1, 1,5$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J=8,6$ Hz), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H, $J=8,6, 1,3$ Hz), 7,96 (8,12, s, 1H), 8,21 (d, 1H, $J=1,3$ Hz);
- 20

- 2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(2-hidroksi-2-chinol-4-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (149 junginys); 1H -BMR (300 MHz, CD_3OD): 3,60 (dd, 1H, $J=13,8, 7,5$ Hz), 3,97-4,06 (m, 4H), 5,99 (dd, 1H, $J=7,5, 3,6$ Hz), 7,35 (dd, 1H, $J=8,7, 2,0$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J=2,0$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,77 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,84 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,99 (m, 1H), 8,11-8,18 (m, 2H), 8,26 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 8,33 (d, 1H, $J=5,7$ Hz), 8,88 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,15 (d, 1H, $J=5,7$ Hz);
- 25

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-[2-(3-metil-2,4-dioksochinazolin-1-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (150 junginys); MS (Biolon): C₂₉H₂₈N₁₀O₃, m/e. Išskaičiuota: 564,6; Rasta: 565,5 (MH⁺);

2-{2-[2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilkarbonil)-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino]etoksi}metilo benzoatas (151 junginys); MS (Biolon): C₂₈H₂₆N₈O₅, m/e. Išskaičiuota: 554,5; Rasta: 554,8 (MH⁺);

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(2-hidroksi)etil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (152 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 3,44 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,77 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,95 (t, 2H, J=4,9 Hz), 4,56 (t, 2H, J=4,9 Hz), 7,32 (dd, 1H, J=8,7, 1,8 Hz), 7,40-7,54 (m, 4H), 7,61 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,67-7,89 (m, 5H), 8,09 (d, 1H, J=1,2 Hz), 8,28 (d, 1H, J=8,1 Hz);

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-[2-(3-okso-2,3-dihidrobenzo[1,4]oksazin-4-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (153 junginys);

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilkarbonil)-3-(2-hidroksietil)-*N*-(2-naft-2-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (154 junginys); ¹H-BMR (300 MHz, CD₃OD): 3,42 (t, 2H, J=7,3 Hz), 3,75 (t, 2H, J=7,3 Hz), 4,48-4,51 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H, J=8,6, 1,9 Hz), 7,38-7,52 (m, 4H), 7,58 (d, 1H, J=1,9 Hz), 7,62 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,71-7,76 (m, 3H), 7,86 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,06 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J=8,1 Hz);

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilkarbonil)-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (155 junginys);

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilkarbonil)-3-(3-hidroksipropil)-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (156 junginys);

2-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (157 junginys);

2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (158 junginys); MS (Biolon): C₃₁H₃₀N₈O₁, m/e. Išskaičiuota: 530,6; Rasta: 531,1 (MH⁺);

2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (159 junginys); MS (Biolon): $C_{33}H_{29}N_7O_1$, m/e. Išskaičiuota: 539,6; Rasta: 540,1 (MH^+);

2-{1-[5-(2-aminoimidazol-1-il)-1*H*-benzoimidazol-2-il]etil}-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (160 junginys); MS (Biolon): $C_{33}H_{30}N_8O_1$, m/e. Išskaičiuota: 554,7; Rasta: 555,2 (MH^+);

1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-hidroksi-1-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3,4-dihidro-1*H*-2-oksa-4a,9-diazafluoren-6-karboksamidas (161 junginys);

2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-(4-hidroksibutil)-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (162 junginys); MS (Biolon): $C_{34}H_{36}N_8O_2$, m/e. Išskaičiuota: 588,7; Rasta: 589,3 (MH^+);

3-[2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-6-(2-naft-1-iletilkarbamoil)benzoimidazol-1-il]propan-1-sulfonrūgštis (163 junginys); MS (Biolon): $C_{33}H_{34}N_8O_4S$, m/e. Išskaičiuota: 638,7; Rasta: 639,2 (MH^+);

3-[2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-6-(2-naft-1-iletilkarbamoil)benzoimidazol-1-il]propan-1-sulfonrūgštis (164 junginys); MS (Biolon): $C_{35}H_{33}N_7O_4S$, m/e. Išskaičiuota: 647,8; Rasta: 648,2 (MH^+);

2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2-metilpropil]-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (165 junginys); MS (Biolon): $C_{33}H_{34}N_8O_1$, m/e. Išskaičiuota: 558,7; Rasta: 559,6 (MH^+);

2-[1-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)etil]-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (166 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{26}N_6O_1$, m/e. Išskaičiuota: 474,6; Rasta: 475,2 (MH^+);

2-{5-[1-(*N*-metilimino)etil]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil}-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (167 junginys); MS (Biolon): $C_{31}H_{33}N_7O$, m/e. Išskaičiuota: 519,71; Rasta: 520,9 (MH^+);

imino(2-{1-[1-metil-6-(2-naft-1-iletilkarbamoil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]etil}-1,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-*c*]piridin-5-il)acto rūgštis (168 junginys); MS (Biolon): $C_{31}H_{31}N_7O_3$, m/e. Išskaičiuota: 549,6; Rasta: 550,2 (MH^+);

2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-
3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (169 junginys); MS
(Biolon): C₃₁H₃₃N₇O₁, m/e. Išskaičiuota: 519,6; Rasta: 520,3 (MH⁺);

2-{1-[5-(*N*-metilamidino)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-
5 il]etil}-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (170 junginys);
MS (Biolon): C₃₁H₃₄N₈O₁, m/e. Išskaičiuota: 534,7; Rasta: 535,1 (MH⁺);

2-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-
benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)-5-metoksibenzenkarboksirūgštis (171
junginys); MS (Biolon): C₂₉H₃₀N₈O₅, m/e. Išskaičiuota: 570,6; Rasta: 571,2 (MH⁺);
10 2-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-
benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)izoftalio rūgštis (172 junginys); MS
(Biolon): C₂₉H₃₀N₈O₅, m/e. Išskaičiuota: 570,6; Rasta: 571,3 (MH⁺);

2-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1-hidroksietil]-3-metil-3*H*-
benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)-6-metoksibenzenkarboksirūgštis (173
15 junginys); MS (Biolon): C₂₉H₃₀N₈O₆, m/e. Išskaičiuota: 586,6; Rasta: 587,2 (MH⁺);

2-[2-(2-{1-[5-(*N*-acetilguanidino)-1*H*-benzoimidazol-2-il]etil}-3-metil-3*H*-
benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]etilo benzoatas (174 junginys); MS
(Biolon): C₃₁H₃₂N₈O₅, m/e. Išskaičiuota: 596,6; Rasta: 597,2 (MH⁺);

2-{1-[5-(*N,N*-dimetilamidino)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-
20 il]etil}-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (175 junginys);

2-{1-[5-(2-amino-1,1-dimetiletil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]etil}-3-metil-*N*-(2-
naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (176 junginys);

2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-
N-etil-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (177 junginys);

25 2-[2-(2-{1-[5-(*N*-acetilguanidino)-1*H*-benzoimidazol-2-il]etil}-3-metil-
3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]benzenkarboksirūgštis (178 junginys);
MS (Biolon): C₃₀H₃₀N₈O₅, m/e. Išskaičiuota: 582,6; Rasta: 583,3 (MH⁺);

2-[2-(2-{1-[5-(1-aminociklopropil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]etil}-3-metil-
3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]benzenkarboksirūgštis (179 junginys);
30 MS (Biolon): C₃₀H₃₀N₆O₄, m/e. Išskaičiuota: 538,6; Rasta: 539,3 (MH⁺);

2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-(3-metilbutil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (180 junginys); MS (Biolon): $C_{26}H_{29}N_7O_1$, m/e. Išskaičiuota: 455,6; Rasta: 456,2 (MH^+);

2-(1*H*-benzoimidazol-2-iletil)-3-metil-*N*-(2-fenoksietil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (181 junginys); MS (Biolon): $C_{26}H_{25}N_5O_2$, m/e. Išskaičiuota: 439,5; Rasta: 440,2 (MH^+);

2-[2-(2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]etilo benzoatas (182 junginys);

10 2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-[2-(2,4-diokso-3,4-dihidro-2*H*-chinazolin-1-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (183 junginys);

2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-*N*-(3-metoksipropil)-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (184 junginys);

15 *N*-etil-2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (185 junginys); MS (Biolon): $C_{23}H_{23}N_7O_1$, m/e. Išskaičiuota: 413,5; Rasta: 414,1 (MH^+);

2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-(2-metoksietil)-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (186 junginys); MS (Biolon): $C_{24}H_{25}N_7O_2$, m/e. Išskaičiuota: 443,5; Rasta: 444,2 (MH^+);

20 1-(2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)-4-metilpentano rūgštis (187 junginys); MS (Biolon): $C_{27}H_{29}N_7O_3$, m/e. Išskaičiuota: 499,6; Rasta: 500,3 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (188 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{27}N_7O_4$, m/e. Išskaičiuota: 549,6; Rasta: 550,2 (MH^+);

2-(2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)-4-metilpentano rūgštis (189 junginys);

2-{1-[5-(*N,N*-dimetilamidino)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]benzenkarboksirūgštis

(190 junginys); MS (Biolon): $C_{39}H_{34}N_8O_4$, m/e. Išskaičiuota: 558,6; Rasta: 559,3 (MH^+);

2-[2-(2-{1-[5-(2-karboksi-1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]-

5 benzenkarboksirūgštis (191 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{31}N_7O_6$, m/e. Išskaičiuota: 573,6; Rasta: 530,3 (MH^+), praradus CO_2 ;

2-(2-{2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-(2-metoksietil)-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (192 junginys); MS (Biolon): $C_{32}H_{31}N_7O_5$, m/e. Išskaičiuota: 593,6; Rasta: 594,2 (MH^+);

10 2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-(2-metoksietil)-*N*-(2-metoksietil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (193 junginys); MS (Biolon): $C_{26}H_{29}N_7O_3$, m/e. Išskaičiuota: 487,6; Rasta: 488,2 (MH^+);

2-[2-(2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]etil}-3-(2-metoksietil)-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]-

15 benzenkarboksirūgštis (194 junginys);

3-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (185 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{28}N_8O_4$, m/e. Išskaičiuota: 540,6; Rasta: 541,3 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-(2-metoksietil)-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (196 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{32}N_8O_5$, m/e. Išskaičiuota: 584,6; Rasta: 585,3 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-(3-sulfopropil)-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (197 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{32}N_8O_7S$, m/e. Išskaičiuota: 648,7; Rasta: 649,6 (MH^+);

25 2-(2-{2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-(3-sulfopropil)-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (198 junginys); MS (Biolon): $C_{32}H_{31}N_7O_7S$, m/e. Išskaičiuota: 657,7; Rasta: 658,4 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(5-imidazol-1-il-3-metil-3*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (199 junginys);

30 MS (Biolon): $C_{31}H_{29}N_7O_4$, m/e. Išskaičiuota: 563,6; Rasta: 564,2 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-(2-hidroksipropil)-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (200 junginys); MS (Biolon): $C_{32}H_{31}N_7O_5$, m/e. Išskaičiuota: 593,6; Rasta: 594,3 (MH^+);

5 2-{2-[2-(1-{5-[1-(*N*-hidroksiimino)etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)-benzenkarboksirūgštis (201 junginys);

2-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (202 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{32}N_8O_4$, m/e. Išskaičiuota: 568,6; Rasta: 569,5 (MH^+);

10 2-[2-(2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)etil]-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-5-ilkarbonilamino)etoksi]etilo benzoatas (203 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{36}N_8O_4$, m/e. Išskaičiuota: 549,0; Rasta: 548,2 (MH^+);

4-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etilo butiratas (204 junginys); MS (Biolon): $C_{25}H_{30}N_8O_3$, m/e. Išskaičiuota: 490,57; Rasta: 491,3 (MH^+);

15

2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-[2-(2-tetrazol-1-ilfenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (205 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{28}N_{12}O_2$, m/e. Išskaičiuota: 564,56; Rasta: 565,3 (MH^+);

20 2-[2-(2-{1-[5-(1-iminoetilamino)-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]benzenkarboksirūgštis (206 junginys); MS (Biolon): $C_{31}H_{33}N_7O_4$, m/e. Išskaičiuota: 567,6; Rasta: 568,4 (MH^+);

4-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (207 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{32}N_8O_4$, m/e. Išskaičiuota: 568,6; Rasta: 569,4 (MH^+);

25

5-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)izoftalio rūgštis (208 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{28}N_8O_6$, m/e. Išskaičiuota: 584,6; Rasta: 585,3 (MH^+);

4-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (209 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{28}N_8O_4$, m/e. Išskaičiuota: 540,6; Rasta: 541,2 (MH^+);

30

2-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-(2-hidroksipropil)-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (210 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{32}N_8O_5$, m/e. Išskaičiuota: 584,6; Rasta: 585,4 (MH^+);

2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-(2-(2-metoksifenoksi)etil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (211 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{29}N_7O_2$, m/e. Išskaičiuota: 535,6; Rasta: 536,3 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (212 junginys); MS (Biolon): $C_{27}H_{26}N_8O_4$, m/e. Išskaičiuota: 526,6; Rasta: 527,2 (MH^+);

2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-(2-fenoksietil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (213 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{27}N_7O_2$, m/e. Išskaičiuota: 505,6; Rasta: 506,2 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-1*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (214 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{25}N_7O_4$, m/e. Išskaičiuota: 535,6; Rasta: 536,4 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)-4-metiletilbenzoatas (215 junginys); MS (Biolon): $C_{31}H_{34}N_8O_4$, m/e. Išskaičiuota: 582,7; Rasta: 583,5 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)-4-metilbenzenkarboksirūgštis (216 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{30}N_8O_4$, m/e. Išskaičiuota: 554,6; Rasta: 555,5 (MH^+);

2-[2-(2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-1,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-*c*]piridin-5-ilkarbonilamino)etoksi]benzoatas (217 junginys); MS (ESI): $C_{26}H_{32}N_8O_4$, m/e. Išskaičiuota: 520,58; Rasta: 521,3 (MH^+);

2-(2-{2-[5-(*N*-metilamidino)-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (218 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{31}N_7O_4$, m/e. Išskaičiuota: 553,6; Rasta: 554,3 (MH^+);

2-[2-(2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-(3-sulfopropil)-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]-

benzenkarboksirūgštis (219 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{35}N_7O_7$, m/e. Išskaičiuota: 637,7; Rasta: 638,3 (MH^+);

2-(2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)-4-etilmetilo valeratas (220 junginys);

5 2-{2-[2-(1-{5-[1-(*N*-hidroksiimino)etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil)-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino]etoksi}etilo benzoatas (221 junginys);

2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-[2-(2-metoksifenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (222 junginys); MS (Biolon): $C_{27}H_{27}N_5O_3$, m/e. Išskaičiuota: 469,5; Rasta: 469,5 (MH^+);

10 2-(2-etoksikarbonilfenoksi)etil 2-[1-(6-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-5-karboksilatas (223 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{32}N_8O_5$, m/e. Išskaičiuota: 560,62; Rasta: 561,3 (MH^+);

15 4-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}butano rūgštis (224 junginys); MS (Biolon): $C_{23}H_{26}N_8O_3$, m/e. Išskaičiuota: 462,52; Rasta: 462,8 (MH^+);

2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-metil-*N*-[2-(2-tetrazolilfenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (225 junginys); MS (ESI): $C_{28}H_{31}N_{11}O_2$, m/e. Išskaičiuota: 553,6; Rasta: 553,5 (MH^+);

20 2-(2-{2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)izopropilo benzoatas (226 junginys); MS (Biolon): $C_{33}H_{33}N_7O_4$, m/e. Išskaičiuota: 591,3; Rasta: 591,4 (MH^+);

25 2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-metil-*N*-[2-(3-tetrazolilfenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (227 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{31}N_{11}O_2$, m/e. Išskaičiuota: 553,59; Rasta: 553,5 (MH^+);

2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-metil-*N*-[2-(4-tetrazolilfenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (228 junginys); MS (ESI): $C_{28}H_{31}N_{11}O_2$, m/e. Išskaičiuota: 553,59; Rasta: 553,5 (MH^+);

- 2-(2-{2-[1-(5-imidazol-1-il)-1*H*-benzoimidazol-2-il]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)cikloheksiletoksibenzoatas (229 junginys); MS (ESI): $C_{36}H_{37}N_7O_4$, m/e. Išskaičiuota: 631,3; Rasta: 631,5 (MH^+);
- 2-[2-(2-{1-[5-(*N*-metilamidino)-1*H*-benzoimidazol-2-il]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]benzenkarboksirūgštis (230 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{27}N_7O_4$, m/e. Išskaičiuota: 525,6; Rasta: 525,5 (MH^+);
- 2-[2-(2-{1-[5-(1-iminoetilamino)-1*H*-benzoimidazol-2-il]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]benzenkarboksirūgštis (231 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{29}N_7O_4$, m/e. Išskaičiuota: 539,6; Rasta: 539,8 (MH^+);
- 2-(3-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-1,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-*c*]piridin-5-ilkarbonil}propoksi)benzenkarboksirūgštis (232 junginys); MS (Biolon): $C_{27}H_{30}N_8O_4$, m/e. Išskaičiuota: 530,60; Rasta: 531,7 (MH^+);
- 2-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-1,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-*c*]piridin-5-ilformiloksi}etoksi)benzenkarboksirūgštis (233 junginys); MS (Biolon): $C_{26}H_{28}N_8O_5$, m/e. Išskaičiuota: 532,56; Rasta: 533,2 (MH^+);
- 2-(2-{2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)-2-metoksietilo benzoatas (234 junginys); MS (Biolon): $C_{33}H_{33}N_7O_5$, m/e. Išskaičiuota: 607,3; Rasta: 607,4 (MH^+);
- 2-(2-{2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)izobutilo benzoatas (235 junginys); MS (Biolon): $C_{34}H_{35}N_7O_4$, m/e. Išskaičiuota: 605,3; Rasta: 605,4 (MH^+);
- 2-(2-{2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)-2-(2-metoksietoksi)etilo benzoatas (236 junginys); MS (Biolon): $C_{35}H_{37}N_7O_6$, m/e. Išskaičiuota: 651,3; Rasta: 651,3 (MH^+);
- 2-(2-{2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)butilo benzoatas (237 junginys); MS (Biolon): $C_{34}H_{35}N_7O_4$, m/e. Išskaičiuota: 605,3; Rasta: 605,4 (MH^+);

- 2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-[2-(3-okso-2,3-dihidrobenzo[1,4]oksazin-4-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (238 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{26}N_6O_3$, m/e. Išskaičiuota: 494,2; Rasta: 494,5 (MH^+);
- 2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-[2-(2-fluorofenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (239 junginys);
- 2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-[2-(3-fluorofenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (240 junginys);
- 2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-[2-(2-izopropoksifenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (241 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{31}N_5O_3$, m/e. Išskaičiuota: 497,2; Rasta: 497,6 (MH^+);
- 2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-[2-(2-metilfenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (242 junginys); MS (Biolon): $C_{27}H_{27}N_5O_2$, m/e. Išskaičiuota: 453,2; Rasta: 453,5 (MH^+);
- 2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-[2-(2-etoksifenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (243 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{29}N_5O_3$, m/e. Išskaičiuota: 483,2; Rasta: 483,5 (MH^+);
- 2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-[2-(2-metoksifenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (244 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{30}N_8O_3$, m/e. Išskaičiuota: 526,6; Rasta: 526,8 (MH^+);
- 2-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (245 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{33}N_9O_4$, m/e. Išskaičiuota: 559,6; Rasta: 559,6 (MH^+);
- 2-(2-{2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)-2-metoksietilo benzoatas (246 junginys); MS (Biolon): $C_{30}H_{31}N_5O_4$, m/e. Išskaičiuota: 541,6; Rasta: 541,5 (MH^+);
- 2-{2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (247 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{30}N_8O_4$, m/e. Išskaičiuota: 554,6; Rasta: 555,4 (MH^+);
- 2-{2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (248 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{28}N_8O_4$, m/e. Išskaičiuota: 540,6; Rasta: 541,3 (MH^+);

2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-[2-(2-karbamoilfenoksi)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (249 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{29}N_9O_3$, m/e. Išskaičiuota: 539,6; Rasta: 540,5 (MH^+);

2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-[2-(2-karbamoil-4-chlorofenoksi)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (250 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{28}N_9O_3Cl$, m/e. Išskaičiuota: 574,0; Rasta: 574,2 (MH^+);

4-chlor-2-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (251 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{27}N_8O_4Cl$, m/e. Išskaičiuota: 575,0; Rasta: 575,2 (MH^+);

5-chlor-2-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (252 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{27}N_8O_4Cl$, m/e. Išskaičiuota: 575,0; Rasta: 575,2 (MH^+);

6-chlor-2-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (253 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{27}N_8O_4Cl$, m/e. Išskaičiuota: 575,0; Rasta: 575,2 (MH^+);

4,6-dichlor-2-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (254 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{26}N_8O_4Cl_2$, m/e. Išskaičiuota: 609,5; Rasta: 609,1 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (255 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{29}N_5O_4$, m/e. Išskaičiuota: 511,6; Rasta: 512,2 (MH^+);

2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-{2-[2,4-diokso-3-(2-trimetilsilaniletil)-3,4-dihidro-2*H*-chinazolin-1-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (256 junginys); MS (Biolon): $C_{34}H_{40}N_{10}O_3Si$, m/e. Išskaičiuota: 664,8; Rasta: 665,4 (MH^+);

2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-{2-[2,4-diokso-3,4-dihidro-2*H*-chinazolin-1-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (257 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{28}N_{10}O_3$, m/e. Išskaičiuota: 564,6; Rasta: 565,2 (MH^+);

- 2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-[2-(2-cianofenoksi)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (258 junginys); MS (Biolon): $C_{27}H_{24}N_6O_2$, m/e. Išskaičiuota: 454,5; Rasta: 465,1 (MH^+);
- 5 5-(2-{2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)izoftalio rūgštis (259 junginys); MS (Biolon): $C_{28}H_{25}N_5O_6$, m/e. Išskaičiuota: 527,5; Rasta: 528,4 (MH^+);
- 2-(2-{2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)-2-(2-metoksietoksi)etilo benzoatas (260 junginys); MS (Biolon): $C_{32}H_{35}N_5O_6$, m/e. Išskaičiuota: 585,7; Rasta: 585,4 (MH^+);
- 10 2-(2-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]pirid-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (261 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{29}N_9O_4$, m/e. Išskaičiuota: 531,6; Rasta: 531,5 (MH^+);
- 2-[1-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)etil]-*N*-[2-(2-metoksifenoksi)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (262 junginys); MS (Biolon): $C_{26}H_{26}N_6O_3$, m/e. Išskaičiuota: 470,54; Rasta: 471,4 (MH^+);
- 15 2-[1-(5-fluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-[2-(2-metoksifenoksi)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (263 junginys); MS (Biolon): $C_{27}H_{26}N_5O_3F$, m/e. Išskaičiuota: 487,54; Rasta: 488,1 (MH^+);
- 2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-(2-tetrazol-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (264 junginys); MS (ESI): $C_{24}H_{23}N_{11}O$, m/e. Išskaičiuota: 481,47; Rasta: 482,6 (MH^+);
- 20 2-[1-(4-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-[2-(2-metoksifenoksi)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (265 junginys); MS (Biolon): $C_{27}H_{27}N_5O_4$, m/e. Išskaičiuota: 485,59; Rasta: 486,3 (MH^+);
- 25 2-[1-(4-aminobenzoksazol-2-il)etil]-*N*-[2-(2-metoksifenoksi)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (266 junginys); MS (Biolon): $C_{27}H_{27}N_5O_4$, m/e. Išskaičiuota: 485,59; Rasta: 486,1 (MH^+);
- 3-{2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-6-[2-(2-metoksifenoksi)etilkarbamoil]-benzoimidazol-1-il}propan-1-sulfonrūgštis (267 junginys), MS (Biolon): $C_{29}H_{31}N_5O_6S$, m/e. Išskaičiuota: 577,66; Rasta: 577,4 (MH^+);
- 30

- 3-{2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-6-[2-(2-metoksifenoksi)etilkarbamoil]benzoimidazol-1-il}propan-1-sulfonrūgštis (268 junginys); MS (Biolon): $C_{32}H_{33}N_7O_6S$, m/e. Išskaičiuota: 643,72; Rasta: 644,6 (MH^+);
- 5 2-[2-(2-{1-[1-(2-metoksietil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karbonilamino)etoksi]etilo benzoatas (269 junginys); MS (Biolon): $C_{32}H_{35}N_5O_5$, m/e. Išskaičiuota: 569,66; Rasta: 570,5 (MH^+);
- 2-[1-(5-imidazol-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-5-benzilo karboksilatas (270 junginys); MS
- 10 (Biolon): $C_{29}H_{30}N_8O_6$, m/e. Išskaičiuota: 586,6; Rasta: 587,2 (MH^+);
- 2-(4-{2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-5-il}-4-oksobutoksi)etilo benzoatas (271 junginys);
- 1-{2-[1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-5-il}-4-(2-metoksifenoksi)butan-1-onas (272 junginys);
- 15 2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-naft-1-iletil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboksamidas (273 junginys);
- N*-[3-(2-etoksifenil)propil]-2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (274 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{31}N_5O_3$, m/e. Išskaičiuota: 497,62; Rasta: 497,4 (MH^+);
- 20 *N*-[3-(2-butoksifenil)propil]-2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (275 junginys); MS (Biolon): $C_{31}H_{35}N_5O_3$, m/e. Išskaičiuota: 525,65; Rasta: 526,3 (MH^+);
- 2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-*N*-[3-(2-propoksifenil)propil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (276 junginys); MS
- 25 (Biolon): $C_{30}H_{33}N_5O_3$, m/e. Išskaičiuota: 511,62; Rasta: 512,3 (MH^+);
- 2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-{2-[2-(3-metil-[1,2,4]-oksadiazol-5-il)fenoksi]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamidas (277 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{27}N_7O_4$, m/e. Išskaičiuota: 538,1; Rasta: 537,58 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(4-fluoro-5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (278 junginys); MS (ESI): $C_{29}H_{28}N_5O_5$, m/e. Išskaičiuota: 545,57; Rasta: 545,6 (MH^+);

5 2-(2-{2-[1-(4-fluor-5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (279 junginys); MS (Biolon): $C_{27}H_{24}N_5O_5F$, m/e. Išskaičiuota: 517,52; Rasta: 517,4 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(6-fluor-4-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (280 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{28}N_5O_5F$, m/e. Išskaičiuota: 545,57; Rasta: 545,9 (MH^+);

10 2-(2-{2-[1-(6-fluor-4-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (280 junginys); MS (Biolon): $C_{27}H_{24}N_5O_5F$, m/e. Išskaičiuota: 517,52; Rasta: 517,6 (MH^+);

2-(2-{2-[1-(4,5-difluor-7-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)etilo benzoatas (281 junginys); MS (Biolon): $C_{29}H_{27}N_5O_5F_2$, m/e. Išskaičiuota: 563,56; Rasta: 563,9 (MH^+); ir

2-(2-{2-[1-(4,5-difluor-7-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis (282 junginys); MS (ESI): $C_{29}H_{27}N_5O_5F_2$, m/e. Išskaičiuota: 536,1; Rasta: 535,51 (MH^+).

20

13 PAVYZDYS

Triptazės inhibavimo tyrimai *in vitro*

Triptazės tirpalas (60 g/ml) paruoštas ištirpinant triptazę, išgrynintą iš žmogaus plaučių arba odos audinio pavyzdžių arba žmogaus kamieninių ląstelių linijos (HMC-1) arba įgyjamą prekyboje, pvz., ICN Biomedicals, Irvine, California; Athens Research & Technology, Athens, Georgia ir kt., tirpiklių mišinyje, sudarytame iš 10 mM 2-*N*-morfolinoetansulfonrūgšties, 2 mM $CaCl_2$, 20 % glicerolio ir 50 g/ml heparino. Substrato tirpalas, turintis 2 mM sintetinio tripeptido (tozil-Gly-Pro-Lys-*para*-nitroanilidas), gautas iš Sigma. Junginių tirpalai buvo

30 ruošiami praskiedžiant dešimt kartų pradinį tirpalą (1 mg tiriamo junginio/200 μ l dimetilsulfoksido (DMSO)) bandyminiame buferyje (turinčiame: Tris-HCl (pH 8,2),

50 mM; NaCl, 100 mM; 0,05 % polioksietilensorbitano monolaurato (Tween-20®); ir cinko chlorido, 150 μ M) ir po to atliekant septynis papildomus tri-kartinius skiedimus 10 % DMSO bandyminiame buferyje.

Mėginio dalys (50 μ l) iš kiekvieno tiriamo junginio aštunto skiedimo tirpalo
 5 supiltos į atskirus 96-šulinėlių U-pavidalo dugno mikrotitravimo plokštelės
 šulinėlius. Į kiekvieną šulinėlį įpiltas triptazės tirpalas (25 μ l) ir tirpalai maišyti
 kambario temperatūroje 1 valandą. Pridėtas substrato tirpalas (25 μ l), kad
 inicijuotų fermentinę reakciją, o mikrotitravimo plokštelė tuojau pat perkelta į
 UV/MAX kinetinį mikroplokštelės skaitytuvą (molekulinį prietaisą). Chromogeninio
 10 substrato hidrolizė vykdyta spektrofotometriškai prie 405 nanometrų 5 minutes.
 Pradinio greičio reikšmės buvo išskaičiuotos iš progresyvių kreivių pagal kinetinės
 analizės programas (*BatchKi*; Peter Kuzmic, University of Wisconsin, Madison,
 WI). Tiriamos inhibavimo konstantos (K_i) buvo išskaičiuotos iš fermentinės
 reakcijos kreivių, naudojant standartinius matematinius modelius.

15

Dirbant kaip aprašyta šioje paraiškoje arba metodais, kuriuos žino patyrę
 šios srities specialistai, buvo ištirtas tokių išradimo junginių triptazės inhibuojantis
 aktyvumas:

1 junginys, $K_i = 0,09 \mu\text{M}$; 12 junginys, $K_i = 29 \mu\text{M}$; 26 junginys, $K_i = 33 \mu\text{M}$;
 20 27 junginys, $K_i = 0,6 \mu\text{M}$; 28 junginys, $K_i = 0,00007 \mu\text{M}$; 29 junginys, $K_i = 0,0008$
 μM ; 30 junginys, $K_i = 0,009 \mu\text{M}$; 37 junginys, $K_i = 0,002 \mu\text{M}$; 42 junginys, $K_i = 0,008$
 μM ; 43 junginys, $K_i = 0,002 \mu\text{M}$; 74 junginys, $K_i = 0,006 \mu\text{M}$; 75 junginys, $K_i = 0,03$
 μM ; 80 junginys, $K_i = 0,01 \mu\text{M}$; 81 junginys, $K_i = 0,01 \mu\text{M}$; 84 junginys, $K_i = 2,6 \mu\text{M}$;
 102 junginys, $K_i = 0,00007 \mu\text{M}$; 112 junginys, $K_i = 0,00005 \mu\text{M}$; 115 junginys, $K_i =$
 25 0,003 μM ; 116 junginys, $K_i = 0,006 \mu\text{M}$; 117 junginys, $K_i = 0,008 \mu\text{M}$; 126 junginys,
 $K_i = 0,008 \mu\text{M}$; 127 junginys, $K_i = 0,006 \mu\text{M}$; 128 junginys, $K_i = 0,002 \mu\text{M}$; 169
 junginys, $K_i = 0,001 \mu\text{M}$; 132 junginys, $K_i = 0,00002 \mu\text{M}$; 134 junginys, $K_i = 0,00002$
 μM ; 138 junginys, $K_i = 0,0002 \mu\text{M}$; 152 junginys, $K_i = 0,0005 \mu\text{M}$; 182 junginys, $K_i =$
 0,004 μM ; 194 junginys, $K_i = 0,009 \mu\text{M}$; 203 junginys, $K_i = 0,008 \mu\text{M}$; 225 junginys,

$K_i = 0,008 \mu\text{M}$; 249 junginys, $K_i = 0,0007 \mu\text{M}$; 250 junginys, $K_i = 0,0004 \mu\text{M}$; 251 junginys, $K_i = 0,0008 \mu\text{M}$; ir 252 junginys, $K_i = 0,0004 \mu\text{M}$.

14 PAVYZDYS

5

Avies astmos modelis

Alerginės avies astmos modelis buvo naudotas išradimo junginių kaip antiastmatinių junginių įvertinimui *in vivo*. Šie metodai buvo publikuoti anksčiau (žiūr., Abraham *et al.*, (1983), *Am. Rev. Respir. Dis.*, 128:839-844; Allegra *et al.*,
10 (1983), *J. Appl. Physiol.*, 55:726-730; Russi *et al.*, (1985), *J. Appl. Physiol.*, 59:1416-1422; Soler *et al.*, (1989), *J. Appl. Physiol.*, 67:406-413). Kiekviena avis tarnavo tik savo bandymui. Šių gyvulių kūno masė sudarė nuo 20 iki 50 kilogramų.

Šiuose tyrimuose 1 mg 13 junginio ištirpintas 3 ml distiliuoto vandens, o visas tirpalas pateiktas kaip aerozolis prieš 0,5 valandos, po 4 valandų ir po 24
15 valandų po poveikio antigenų (visa dozė = 1 mg; $n = 3$). Šio eksperimento rezultatai susumuoti 1 figūroje.

Po 24 valandų po poveikio antigenų abiem atvejais tiek kontrolei, tiek ir vaisto bandymui, aviai išsivystė kvėpavimo takų padidintas reaktyvumas. Kvėpavimo takų padidintas reaktyvumas yra išreikštas kaip PC400, t. y.,
20 karbacholio koncentracija, kuri iššaukia SRL padidėjimą 400 %; todėl, PC400 sumažėjimas parodo padidintą reaktyvumą. Rasta, kad 13 junginys blokuoja kilusį padidintą reaktyvumą. Kaip parodyta 2 figūroje, šis junginys palaiko PC400 prie pagrindinio bazinio 15 įkvėpimo vienetų reikšmės. Gyvuliams kontrolinėje grupėje įkvėpimo vienetai nukrenta iki 7. Taigi, gydant 13 junginiu atsiranda antigenų
25 paveiktoje avyje žymus kvėpavimo takų funkcijų pagerėjimas.

Taigi, šis išradimas pateikia junginius ir kompozicijas, kurie yra naudingi apsaugoti arba gydyti imunomedijuotus uždegiminius sutrikimus, o ypač tuos, kurie surišti su kvėpavimo traktu, apimant ir astmą, ir padidinto reaktyvumo fazę, surištą su chronine astma, priedo, su alerginiu rinitu. Šis išradimas taip pat
30 pateikia imunomedijuotų uždegiminių sutrikimų gydymą, kurie pasiduooda gydytui šio išradimo junginiais.

Turi būti suprasta, kad aukščiau pateiktas aprašymas yra iliustratyvus ir nėra apribojantis. Daugelis įgyvendinimų tiems, kurie patyrę šioje srityje, gali būti akivaizdūs iš aukščiau pateikto aprašymo. Todėl išradimo apimtis neturi būti nustatyta apimant nuorodas, pateiktas aprašyme, bet turi būti nustatyta apibrėžties apimtyje, apimant visus ekvivalentus, pateiktus apibrėžtyje.

10

15

20

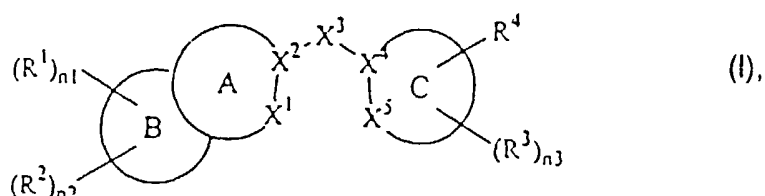
25

30

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, turintis I formulę:

5



10 kurioje:

n_1 yra 0 arba 1;

n_2 yra 0, 1, 2, 3 arba 4;

n_3 yra 0, 1, 2, 3 arba 4;

A drauge su B sudaro kondensuotą heterobiciklinį radikalą, turintį nuo 8 iki 12 žiedinių atomų, kuriame kiekvienas žiedas turi nuo 5 iki 7 žiedinių narių, o kiekvienas žiedinis atomas pasirinktinai yra heteroatomas, X^1 ir X^2 yra aromatinio žiedo gretutiniai žiediniai nariai ir X^1 yra heteroatomo liekana, parinkta iš $-N=$, $-NR^5-$, $-O-$ ir $-S-$, kurioje R^5 yra vandenilis, (C_{1-6}) alkilas arba hetero (C_{2-6}) alkilas;

C sudaro kondensuotą heteropoliciklinį radikalą, turintį nuo 8 iki 18 žiedinių narių, kuriame kiekvienas žiedas turi nuo 5 iki 7 žiedinių narių, o kiekvienas atomas pasirinktinai yra heteroatomas, X^4 ir X^5 yra aromatinio žiedo gretutiniai nariai, X^5 yra heteroatomo liekana, parinkta iš $-N=$, $-NR^6-$, $-O-$ ir $-S-$, kurioje R^6 yra vandenilis, grupė, parinkta iš (C_{1-8}) alkilo arba hetero (C_{2-12}) alkilo, kai grupė yra pasirinktinai pakeista vienu arba dviem pakaitais, nepriklausomai parinktais iš (C_{1-6}) alkanoiloksi, (C_{1-6}) alkilamino, di (C_{1-6}) alkilamino, tri (C_{1-6}) alkilamonio, (C_{1-6}) alkilkarbamoilo, di (C_{1-6}) alkilkarbamoilo, (C_{1-6}) alkiloksi, (C_{1-6}) alkiloksikarbonilo, (C_{1-6}) alkiloksisulfonilo, amino, karboksilo, karbamoilo, (C_{6-14}) arilo, halogeno, hetero (C_{5-14}) arilo, hidroksilo ir sulfo-grupės, arba kaip nurodyta žemiau; ir bet koku jų karbociklinio ketono, tioketono ir iminoketono dariniu;

X^3 yra $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-NR^7-$ arba $-CR^7R^8-$, kuriuose R^7 yra vandenilis, (C_{1-6}) alkilas, hetero (C_{2-12}) alkilas arba drauge su R^6 sudaro

(C₂₋₄)alkileną arba hetero(C₂₋₄)alkileną ir R⁸ yra vandenilis, (C₁₋₆)alkilas arba hidroksilas arba drauge su R⁷ sudaro (C₂₋₆)alkileną arba (C₁₋₆)alkilideną, kuriuose bet kuri alifatinė arba aliciklinė liekana, turinti R⁷ ir/arba R⁸ pasirinktinai yra pakeista nuo vieno iki trijų pakaitų, parinktų iš (C₁₋₆)alkilamino, di(C₁₋₆)alkilamino, tri(C₁₋₆)alkilamonio, (C₁₋₆)alkiloksi, (C₁₋₆)alkiloksikarbonilo, (C₁₋₆)alkanoiloksi, amino, karboksilo, karbamoilo, (C₁₋₆)alkilkarbamoilo, di(C₁₋₆)alkilkarbamoilo, halogeno ir hidroksilo grupių;

R¹ yra amino(N₁₋₄)azolidinilas, amino(N₁₋₄)azolilas, (N₁₋₄)azolidinilas, (N₁₋₄)azolilas, karbamoilas, ciano-grupė, -(CH₂)_xNHC(NR⁹)R⁹, - (CH₂)_xNHC(NH)NR⁹R⁹, -C(NR⁹)R⁹, -C(NH)NHR¹⁰, -C(NH)NR¹⁰R¹⁰ arba - (CR¹¹R¹¹)_yNH₂ ir prijungtas prie bet kurio žiedinio atomo laisvu valentingumu, apimant B, kai x yra 0 arba 1, y yra 0, 1, 2 arba 3, o kiekvienas R⁹ nepriklausomai yra vandenilis arba (C₁₋₆)alkilas, kiekvienas R¹⁰ yra nepriklausomai (C₁₋₆)alkilas ir kiekvienas R¹¹ nepriklausomai yra vandenilis, (C₁₋₃)alkilas arba drauge su kitu R¹¹ ir anglies atomu, prie kurio jie abu yra prijungti, sudaro ciklopropilą, kuriuose bet kuri alifatinė arba aliciklinė liekana, turinti R¹, yra pasirinktinai pakeista nuo vieno iki dviejų pakaitų, nepriklausomai parinktų iš (C₁₋₆)alkiloksikarbonilo, (C₁₋₆)alkanoiloksi, karboksilo, karbamoilo, (C₁₋₆)alkilkarbamoilo, di(C₁₋₆)alkilkarbamoilo, (C₁₋₆)alkilsulfonilo ir hidroksilo grupių;

kiekvienas R² nepriklausomai yra (C₁₋₆)alkilas, (C₁₋₆)alkiloksikarbonilas, (C₁₋₆)alkanoiloksi, (C₁₋₆)alkiloksi, karboksilas, karbamoilas, (C₁₋₆)alkilkarbamoilas, di(C₁₋₆)alkilkarbamoilas, (C₁₋₆)alkilsulfinilas, (C₁₋₆)alkilsulfonilas, (C₁₋₆)alkiltio, halogenas arba hidroksilas ir prijungtas prie bet kurio žiedinio atomo laisvu valentingumu, apimant B, kai bet kuri alifatinė liekana, turinti R², pasirinktinai yra pakeista nuo vieno iki dviejų pakaitų, nepriklausomai parinktų iš (C₁₋₆)alkiloksikarbonilo, (C₁₋₆)alkanoiloksi, karboksilo, karbamoilo, (C₁₋₆)alkilkarbamoilo, di(C₁₋₆)alkilkarbamoilo, (C₁₋₆)alkilsulfonilo ir hidroksilo grupių;

kiekvienas R³ nepriklausomai yra (C₁₋₆)alkilas, (C₁₋₆)alkiloksi, (C₁₋₆)alkiltio, ciano-grupė, halogenas, perhalogen(C₁₋₆)alkilas arba hidroksilas ir prijungtas prie bet kurio žiedinio atomo laisvu valentingumu, apimant C; ir

R^4 yra $-R^{12}$, $-OR^{12}$, $-N(R^{13})R^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{13})R^{12}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{12}$, $-N(R^{13})C(O)R^{12}$, $-OC(O)N(R^{13})R^{12}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{12}$, $-(CH_2)_zN(R^{13})C(O)N(R^{13})R^{12}$, $-OP(O)(OR^{13})OR^{12}$ arba $-C(O)N(R^{14})CH(COOH)R^{12}$ ir prijungtas prie bet kurio

5 žiedinio anglies atomo laisvu valentingumu, apimant C, kuriame:

z yra 0, 1 arba 2,

R^{12} yra $-R^{15}$ arba $-X^6-(R^{15})_{n15}$, kuriame $n15$ yra 1 or 2, X^6 yra (C_{1-10}) alkilenas, ciklo (C_{3-10}) alkilenas, hetero (C_{2-10}) alkilenas arba heterociklo (C_{3-10}) alkilenas ir kiekvienas R^{15} nepriklausomai yra vandenilis,

10 (C_{6-14}) arilas, ciklo (C_{3-14}) alkilas, policiklo (C_{6-14}) arilas, heteropoliciklo (C_{6-14}) arilas, heterociklo (C_{3-14}) alkilas, hetero (C_{5-14}) arilas arba, kaip nurodyta žemiau,

R^{13} yra vandenilis, (C_{1-6}) alkilas arba hetero (C_{2-6}) alkilas;

R^{14} yra vandenilis, (C_{1-6}) alkilas arba drauge su X^6 ir R^{15} sudaro

15 (C_{3-4}) alkileną;

bet kuri alifatinė arba aliciklinė liekana, turinti R^4 pasirinktinai yra pakeista nuo vieno iki penkių pakaitų, nepriklausomai parinktų iš (C_{1-6}) alkilo, (C_{1-6}) alkilamino, di (C_{1-6}) alkilamino, (C_{1-6}) alkilkarbamoilo, di (C_{1-6}) alkilkarbamoilo, (C_{1-6}) alkiloksi, (C_{1-6}) alkiloksikarbonilo,

20 (C_{1-6}) alkilsulfinilo, (C_{1-6}) alkilsulfonilo, (C_{1-6}) alkiltio, amino, (C_{6-10}) arilsulfonilo, karbamoilo, karboksilo, ciano-grupės, guanidino, halogeno, hidroksilo, merkaptio ir ureido grupių; ir

bet kuri aromatinė liekana, turinti R^{15} pasirinktinai yra pakeista nuo vieno iki trijų pakaitų, nepriklausomai parinktų iš ciano-grupės, guanidino, halogeno, halogenu-pakeisto (C_{1-8}) alkilo, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-S(O)_2N(R^{13})R^{16}$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$ ir $-C(O)N(R^{13})R^{16}$, kuriuose

25 R^{13} yra toks, kaip nurodytas aukščiau ir R^{16} yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas mono-pakeistu (C_{1-8}) alkilu (kuriame pasirinkti pakaitai yra (C_{1-6}) alkilaminas, di (C_{1-6}) alkilaminas, tri (C_{1-6}) alkilamonis, (C_{1-6}) alkilkarbamoilas, di (C_{1-6}) alkilkarbamoilas, (C_{1-6}) alkiloksikarbonilas, (C_{1-6}) alkiloksisulfonilas, amino-grupė, karboksilas, karbamoilas, hidroksilas

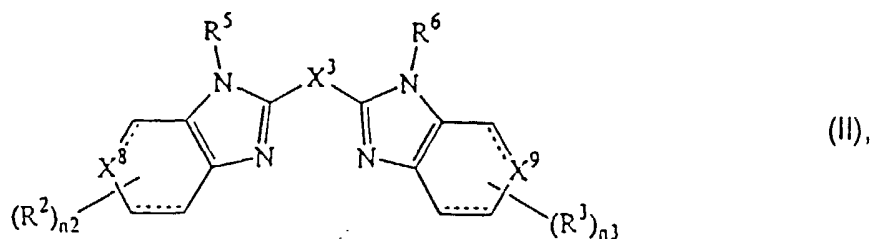
30

arba sulfo-grupė), ciklo(C₃₋₆)alkilu, hetero(C₁₋₈)alkilu, hetero(C₅₋₆)arilu, heterociklo(C₃₋₆)alkilu arba fenilu;

su sąlyga, kad n₁ nėra 0, kai n₂ yra 0 arba R² yra (C₁₋₆)alkilas arba (C₁₋₆)alkiloksi, n₃ yra 0 arba R³ yra (C₁₋₆)alkilas arba (C₁₋₆)alkiloksi ir R⁴ yra vandenilis, (C₁₋₁₀)alkilas arba (C₁₋₁₀)alkiloksi; ir jo N-oksido dariniai, provaistų dariniai, blokuoti dariniai, individualieji izomerai, izomerų mišiniai ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame A turi 5 penkis žiedinius narius ir B turi 6 žiedinius narius, o X¹ and X⁵ yra oksazol-2-ilo, 1H-imidazol-2-ilo arba tiazol-2-ilo žiedo gretutiniai nariai; ir jo N-oksido dariniai, provaistų dariniai, blokuoti dariniai, individualieji izomerai, izomerų mišiniai ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tai yra junginys, turintis II formulę:



kurioje:

brūkšniuota linija reiškia nepriklausomai pasirinktas jungtis;

kiekvienas R² nepriklausomai yra (C₁₋₆)alkilas, (C₁₋₆)alkiloksi, halogenas arba hidroksilas;

kiekvienas R³ nepriklausomai yra (C₁₋₆)alkilas, (C₁₋₆)alkiloksi, halogenas arba hidroksilas;

X³ yra -C(O)- arba -CR⁷R⁸-;

X⁸ yra -CH(R¹)_{n1}- arba -C(R¹)_{n1}=, kai R¹ yra amino(N₁₋₄)azolidinilas, amino(N₁₋₄)azolilas, (N₁₋₄)azolidinilas, (N₁₋₄)azolilas, -NHC(NH)NR⁹R⁹, -C(NR⁹)R⁹, -C(NH)NHR¹⁰, -C(NH)NR¹⁰R¹⁰ arba -(CR¹¹R¹¹)_yNH₂, arba X⁸ yra -N= arba -NH(R¹)_{n1}-

, kai R^1 yra $-C(NR^9)R^9$, $-C(NH)NHR^{10}$ arba $-C(NH)NR^{10}R^{10}$, kuriuose kiekvienas R^9 nepriklausomai yra vandenilis arba (C_{1-6}) alkilas ir kiekvienas R^{10} nepriklausomai yra (C_{1-6}) alkilas; ir

X^9 yra $-CH(R^4)-$ arba $-C(R^4)=$, kai R^4 yra $-R^{12}$, $-OR^{12}$, $-N(R^{13})R^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{13})R^{12}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{12}$, $-N(R^{13})C(O)R^{12}$, $-OC(O)N(R^{13})R^{12}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{12}$, $-(CH_2)_{n4}N(R^{13})C(O)N(R^{13})R^{12}$, $-OP(O)(OR^{13})OR^{12}$ arba $-C(O)N(R^{14})CH(COOH)R^{12}$, arba X^9 yra $-N=$ arba $-N(R^4)-$, kai R^4 yra $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{12}$, $-OC(O)N(R^{13})R^{12}$ arba $-C(O)N(R^{14})CH(COOH)R^{12}$.

10

4. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

R^5 yra vandenilis arba (C_{1-4}) alkilas, R^6 yra vandenilis arba (C_{1-4}) alkilas, kai alkilas yra pasirinktinai pakeistas nuo vieno iki dviejų pakaitų, nepriklausomai parinktų iš (C_{1-4}) alkiloksi, hidroksilo ir sulfo-grupės, R^7 yra vandenilis arba metilas ir R^8 yra vandenilis, metilo arba hidroksilo grupė;

X^8 yra $-C(R^1)_{n1}=$, kai R^1 yra aminometilas, 1-aminociklopropilas, 2-aminoimidazol-1-ilas, 2-amino-1,1-dimetiletilas, imidazolilas, tetrazolilas, $-(CH_2)_xNHC(NR^9)R^9$, $-(CH_2)_xNHC(NH)NR^9R^9$ ir $-C(NR^9)R^9$, kuriuose kiekvienas R^9 nepriklausomai yra vandenilis arba metilas, arba X^8 yra $-N(R^1)_{n1}-$, kai R^1 yra $-C(NR^9)R^9$, $-C(NH)NHR^{10}$ arba $-C(NH)NR^{10}R^{10}$, kuriuose kiekvienas R^9 nepriklausomai yra vandenilis arba metilas ir kiekvienas R^{10} yra metilas, kuriuose bet kuri alifatinė arba aliciklinė liekana, turinti R^1 yra pasirinktinai pakeista nuo vieno iki dviejų pakaitų, nepriklausomai parinktų iš metilsulfonilo ir karboksilo;

X^9 yra $-C(R^4)=$, kai R^4 yra $-R^{12}$, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{12}$ arba $-C(O)N(R^{14})CH(COOH)R^{12}$, kuriuose R^{13} ir R^{14} nepriklausomai yra vandenilis arba (C_{1-6}) alkilas; R^{12} yra $-R^{15}$ arba $-X^6-(R^{15})_{n15}$, kai X^6 yra (C_{1-10}) alkilenas arba hetero (C_{2-10}) alkilenas ir kiekvienas R^{15} , nepriklausomai yra vandenilis, (C_{6-14}) arilas, ciklo (C_{3-14}) alkilas, policiklo (C_{6-14}) arilas, heteropoliciklo (C_{6-14}) arilas, heterociklo (C_{3-14}) alkilas arba hetero (C_{5-14}) arilas;

25

bet kuri alifatinė ir aliciklinė liekana, turinti R^4 pasirinktinai yra pakeista nuo vieno iki penkių pakaitų, nepriklausomai parinktų iš (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksikarbonilo, amino, karbamoilo, karboksilo ir hidroksilo; ir

bet kuri aromatinė liekana, turinti R^{15} pasirinktinai yra pakeista nuo vieno iki trijų pakaitų, nepriklausomai parinktų iš (C_{1-4}) alkilo, (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksikarbonilo, karbamoilo, karboksilo, ciano-grupės, ciklo (C_{3-6}) alkiloksi, halogeno, hetero (C_{1-8}) alkilo, hidroksilo, hetero (C_{1-8}) alkilkarbonilo, hetero (C_{5-6}) arilo ir trifluormetilo; ir jo *N*-oksido dariniai, provaistų dariniai, blokuoti dariniai, individualieji izomerai, izomerų mišiniai ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

10

5. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

A drauge su B sudaro 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilą, kuriame n_2 yra 0, R^1 yra $-C(NR^9)R^9$ ir R^5 vandenilis, arba A drauge su B sudaro 1*H*-benzoimidazol-2-ilą arba 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-benzoimidazol-2-ilą, kuriuose R^1 yra aminometilas arba guanidinas ir kiekvienas R^2 nepriklausomai yra halogenas arba hidroksilas;

C sudaro 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilą arba 1*H*-benzoimidazol-2-ilą, kuriuose R^4 yra $-C(O)X^6-R^{15}$, $-C(O)OX^6-R^{15}$ arba $-C(O)NHX^6-R^{15}$, kuriuose X^6 yra (C_{1-4}) alkilenas arba hetero (C_{2-4}) alkilenas ir R^{15} yra (C_{6-10}) arilas, (C_{6-10}) ariloksi, policiklo (C_{6-10}) arilas, hetero (C_{5-10}) arilas, hetero (C_{5-10}) ariloksi arba heteropoliciklo (C_{6-14}) arilas; ir

bet kuri aromatinė liekana, turinti R^{15} yra pasirinktinai pakeista nuo vieno iki trijų pakaitų, nepriklausomai parinktų iš (C_{1-4}) alkilo, (C_{1-4}) alkiloksi, (C_{1-4}) alkiloksikarbonilo, karboksilo, karbamoilo, halogeno, hidroksilo ir tetrazol-1-ilo; ir jo *N*-oksido dariniai, provaistų dariniai, blokuoti dariniai, individualieji izomerai, izomerų mišiniai ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

6. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

A drauge su B sudaro 1*H*-benzoimidazol-2-ilą ir kiekvienas R^2 nepriklausomai yra halogenas arba hidroksilas; ir jo *N*-oksido dariniai, provaistų dariniai, blokuoti

30

dariniai, individualieji izomerai, izomerų mišiniai ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

7. Junginys pagal 6 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame n_1 yra 0; ir jo *N*-oksido dariniai, provaistų dariniai, blokuoti dariniai, individualieji izomerai, izomerų mišiniai ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

8. Junginys pagal 7 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jis yra parinktas iš:

- 10 2-(2-{2-[1-(4,6,7-trifluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis;
- 2-(2-{2-[1-(5,6-difluor-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)benzenkarboksirūgštis;
- 15 2-(2-{2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)butilo benzoato;
- 2-(2-{2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)propilo benzoato; ir
- 20 2-(2-{2-[1-(5-hidroksi-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino}etoksi)izobutilo benzoato; ir jo *N*-oksido dariniai, provaistų dariniai, blokuoti dariniai, individualieji izomerai, izomerų mišiniai ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

9. Junginys pagal 5 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame R^1 yra guanidinas arba aminometilas, ir jo *N*-oksido dariniai, provaistų dariniai, blokuoti dariniai, individualieji izomerai, izomerų mišiniai ir jų farmaciškai priimtinos druskos.
- 25

10. Junginys pagal 9 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jis yra parinktas iš:

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamido;

2-(3-{2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-1,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-*c*]piridin-5-ilkarbonilamino}propoksi)etilo benzoato;

5 2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(2,3-dihidroksi)propil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamido;

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilkarbonil)-3-(2,3-dihidroksi)propil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamido;

10 2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(3-hidroksi)propil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamido;

2-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(2-hidroksi)etil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamido;

2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-[2-(2-karbamoilfenoksi)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamido;

15 2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-*N*-[2-(2-karbamoil-4-chlorofenoksi)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamido;

4-chlor-2-[2-({2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonil}amino)etoksi]benzenkarboksirūgštis;

20 5-chlor-2-[2-({2-[1-(5-guanidino-1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonil}amino)etoksi]benzenkarboksirūgštis;

2-(5-aminometil-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamido; ir

25 2-(5-aminometil-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamido; ir jo *N*-oksido dariniai, provaistų dariniai, blokuoti dariniai, individualieji izomerai, izomerų mišiniai ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

11. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame A drauge su B sudaro 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilą ir R¹ yra -C(NH)R⁹; ir jo *N*-oksido dariniai, provaistų dariniai, blokuoti dariniai, individualieji izomerai, izomerų mišiniai ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

12. Junginys pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra parinktas iš:

2-[2-(2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]benzenkarboksirūgšties;

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamido;

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilkarbonil]-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamido;

2-(5-iminometil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil)-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamido;

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-(2-hidroksi-2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamido;

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-[2-(2-hidroksinaft-1-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamido;

2-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil]-3-metil-*N*-[2-(4-hidroksinaftal-1-il)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamido;

2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-metil-*N*-(2-naft-1-iletil)-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamido;

2-[2-(2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]etilo benzoato;

2-[2-(2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-(2-metoksietil)-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]-benzenkarboksirūgšties;

2-[2-(2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]pyridin-5-ilkarbonilamino)etoksi]etilo benzoato;

2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-3-metil-*N*-[2-(2-tetrazolilfenoksi)etil]-3*H*-benzoimidazol-5-karboksamido; ir jo *N*-oksido dariniai, provaistų dariniai, blokuoti dariniai, individualieji izomerai, izomerų mišiniai ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

13. Junginys pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra
2-[2-(2-{1-[5-(1-iminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]etil}-
3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ilkarbonilamino)etoksi]benzenkarboksirūgštis; ir jo
5 *N*-oksido dariniai, provaistų dariniai, blokuoti dariniai, individualieji izomerai,
izomerų mišiniai ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

14. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji sudaryta iš
junginio pagal 1 punktą, derinyje su farmaciškai priimtinu nešikliu.

10

15. Farmacinė kompozicija pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
ji dar turi β -adrenerginio agonisto mišinio.

16. Farmacinė kompozicija pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
15 minėtas β -adrenerginio agonisto mišinys yra parinktas iš grupės, apimančios
albuterolį, terbutaliną, formoterolį, fenoterolį ir prenaliną.

17. Farmacinė kompozicija pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
minėta kompozicija apima farmaciškai priimtina vietinį nešiklį.

20

18. Farmacinė kompozicija pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
minėta kompozicija apima farmaciškai priimtina peroralinį nešiklį.

19. Farmacinė kompozicija pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
25 minėta kompozicija apima farmaciškai priimtina aerosolinį nešiklį.

20. Aerosolio įtaisas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis sudarytas iš
junginio pagal 1 punktą farmaciškai priimtiname nešiklio tirpale arba sausuose
milteliuose, ir priemonės, kuri paverčia minėtą tirpalą arba sausus miltelius į
30 aerosolio formą, tinkančią inhaliacijai.

21. Junginys pagal 1 punktą, skirtas gydyti žinduolio imunomedijuojamus uždegiminius sutrikimus.

22. Junginys pagal 1 punktą, skirtas gydyti žinduolio reumatinį artritą.

5

23. Junginys pagal 1 punktą, skirtas gydyti žinduolio konjunktyvą.

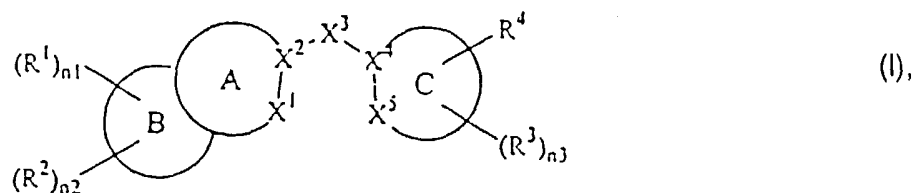
24. Junginys pagal 1 punktą, skirtas gydyti žinduolio sincitinę virusinę infekciją.

10

25. Junginys pagal 1 punktą, skirtas gydyti žinduolio kvėpavimo takų imunomedijuotą uždegiminį sutrikimą.

26. Junginio, turinčio I formulę:

15



20 kurioje:

n_1 yra 0 arba 1;

n_2 yra 0, 1, 2, 3 arba 4;

n_3 yra 0, 1, 2, 3 arba 4;

A drauge su B sudaro kondensuotą heterobiciklinį radikalą, turintį nuo 8 iki 12 žiedinių atomų, kuriame kiekvienas žiedas turi nuo 5 iki 7 žiedinių narių, o kiekvienas žiedinis atomas pasirinktinai yra heteroatomas, X^1 yra heteroatomo liekana, parinkta iš $-N=$, $-O-$ ir $-S-$, o X^1 ir X^2 yra oksazol-2-ilo, 1H-imidazol-2-ilo arba tiazol-2-ilo žiedo gretutiniai žiediniai nariai, pasirinkti iš $-NR^5-$, kur R^5 yra vandenilis, (C_{1-6}) alkilas arba hetero(C_{2-6})alkilas; arba

30 C sudaro kondensuotą heteropoliciklinį radikalą, turintį nuo 8 iki 18 žiedinių narių, kuriame kiekvienas žiedas turi nuo 5 iki 7 žiedinių narių, o kiekvienas

- atomas pasirinktinai yra heteroatomas, X^5 yra heteroatomo liekana, parinkta iš -N=, -O- ir -S-, o X^4 ir X^5 yra oksazol-2-ilo, 1H-imidazol-2-ilo arba tiazol-2-ilo žiedo gretutiniai žiediniai nariai, kuriuose 1H-imidazol-2-ilo žiedinis narys parinktinai yra -NR⁶-, kai R⁶ yra vandenilis, grupė, parinkta iš (C₁₋₆)alkilo arba hetero(C₂₋₁₂)alkilo,
- 5 kai grupė yra pasirinktinai pakeista vienu arba dviem pakaitais, nepriklausomai parinktais iš (C₁₋₆)alkanoiloksi, (C₁₋₆)alkilamino, di(C₁₋₆)alkilamino, tri(C₁₋₆)alkilamonio, (C₁₋₆)alkilkarbamoilo, di(C₁₋₆)alkilkarbamoilo, (C₁₋₆)alkiloksi, (C₁₋₆)alkiloksikarbonilo, (C₁₋₆)alkiloksisulfonilo, amino, karboksilo, karbamoilo, (C₆₋₁₄)arilo, halogeno, hetero(C₅₋₁₄)arilo, hidroksilo ir sulfo-grupių, arba kaip nurodyta
- 10 žemiau ir bet kokio jų karbociklinio ketono, tioketono ir iminoketono darinio;
- X^3 yra -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -NR⁷- arba -CR⁷R⁸-, kuriuose R⁷ yra vandenilis, (C₁₋₆)alkilas, hetero(C₂₋₁₂)alkilas arba drauge su R⁶ sudaro (C₂₋₄)alkileną arba hetero(C₂₋₄)alkileną ir R⁸ yra vandenilis, (C₁₋₆)alkilas arba hidroksilas arba drauge su R⁷ sudaro (C₂₋₆)alkileną arba (C₁₋₆)alkilideną, kuriuose
- 15 bet kuri alifatinė arba aliciklinė liekana, turinti R⁷ ir/arba R⁸ pasirinktinai yra pakeista nuo vieno iki trijų pakaitų, parinktų iš (C₁₋₆)alkilamino, di(C₁₋₆)alkilamino, tri(C₁₋₆)alkilamonio, (C₁₋₆)alkiloksi, (C₁₋₆)alkiloksikarbonilo, (C₁₋₆)alkanoiloksi, amino, karboksilo, karbamoilo, (C₁₋₆)alkilkarbamoilo, di(C₁₋₆)alkilkarbamoilo, halogeno ir hidroksilo grupių;
- 20 R¹ yra amino(N₁₋₄)azolidinilas, amino(N₁₋₄)azolilas, (N₁₋₄)azolidinilas, (N₁₋₄)azolilas, karbamoilas, ciano-grupė, -(CH₂)_xNHC(NR⁹)R⁹, -(CH₂)_xNHC(NH)NR⁹R⁹, -C(NR⁹)R⁹, -C(NH)NHR¹⁰, -C(NH)NR¹⁰R¹⁰ arba - (CR¹¹R¹¹)_yNH₂ ir prijungtas prie bet kurio žiedinio atomo laisvu valentingumu, apimant B, kuriame x yra 0 arba 1, y yra 0, 1, 2 arba 3, o kiekvienas R⁹
- 25 nepriklausomai yra vandenilis arba (C₁₋₆)alkilas, kiekvienas R¹⁰ yra nepriklausomai (C₁₋₆)alkilas ir kiekvienas R¹¹ nepriklausomai yra vandenilis, (C₁₋₃)alkilas arba drauge su kitu R¹¹ ir anglies atomu, prie kurio jie abu yra prijungti, sudaro ciklopropilą, kuriuose bet kuri alifatinė arba aliciklinė liekana, turinti R¹, yra pakeista nuo vieno iki dviejų pakaitų, nepriklausomai parinktų iš
- 30 (C₁₋₆)alkiloksikarbonilo, (C₁₋₆)alkanoiloksi, karboksilo, karbamoilo,

(C₁₋₆)alkilkarbamoilo, di(C₁₋₆)alkilkarbamoilo, (C₁₋₆)alkilsulfonilo ir hidroksilo grupių;

kiekvienas R² nepriklausomai yra (C₁₋₆)alkilas, (C₁₋₆)alkiloksikarbonilas, (C₁₋₆)alkanoiloksi, (C₁₋₆)alkiloksi, karboksilas, karbamoilas, (C₁₋₆)alkilkarbamoilas, di(C₁₋₆)alkilkarbamoilas, (C₁₋₆)alkilsulfinilas, (C₁₋₆)alkilsulfonilas, (C₁₋₆)alkiltio, halogenas arba hidroksilas ir prijungtas prie bet kurio žiedinio atomo laisvu valentingumu, apimant B, kuriuose bet kuri alifatinė liekana, turinti R², pasirinktinai yra pakeista nuo vieno iki dviejų pakaitų, nepriklausomai parinktų iš (C₁₋₆)alkiloksikarbonilo, (C₁₋₆)alkanoiloksi, karboksilo, karbamoilo, (C₁₋₆)alkilkarbamoilo, di(C₁₋₆)alkilkarbamoilo, (C₁₋₆)alkilsulfonilo ir hidroksilo grupių;

kiekvienas R³ nepriklausomai yra (C₁₋₆)alkilas, (C₁₋₆)alkiloksi, (C₁₋₆)alkiltio, ciano-grupė, halogenas, perhalogen(C₁₋₆)alkilas arba hidroksilas ir prijungtas prie bet kurio žiedinio atomo laisvu valentingumu, apimant C; ir

R⁴ yra -R¹², -OR¹², -N(R¹³)R¹², -SR¹², -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)₂O R¹², -S(O)₂N(R¹³)R¹², -N(R¹³)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹³)R¹², -N(R¹³)C(O)R¹², -OC(O)N(R¹³)R¹², -N(R¹³)C(O)OR¹², -(CH₂)_zN(R¹³)C(O)N(R¹³)R¹², -OP(O)(OR¹³)O R¹² arba -C(O)N(R¹⁴)CH(COOH)R¹² ir prijungtas prie bet kurio žiedinio atomo laisvu valentingumu, apimant C, kuriame:

z yra 0, 1 arba 2,

R¹² yra -R¹⁵ arba -X⁶-(R¹⁵)_{n15}, kuriame n15 yra 1 or 2, X⁶ yra (C₁₋₁₀)alkilenas, ciklo(C₃₋₁₀)alkilenas, hetero(C₂₋₁₀)alkilenas arba heterociklo(C₃₋₁₀)alkilenas ir kiekvienas R¹⁵ nepriklausomai yra vandenilis, (C₆₋₁₄)arilas, ciklo(C₃₋₁₄)alkilas, policiklo(C₆₋₁₄)arilas, heteropoliciklo(C₆₋₁₄)arilas, heterociklo(C₃₋₁₄)alkilas, hetero(C₅₋₁₄)arilas arba kaip nurodyta žemiau,

R¹³ yra vandenilis, (C₁₋₆)alkilas arba hetero(C₂₋₆)alkilas;

R¹⁴ yra vandenilis, (C₁₋₆)alkilas arba drauge su X⁶ ir R¹⁵ sudaro (C₃₋₄)alkilena;

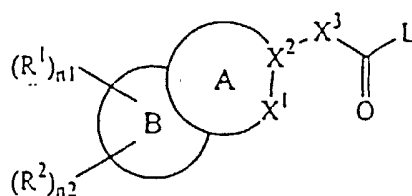
bet kuri alifatinė arba aliciklinė liekana, turinti R⁴ pasirinktinai yra pakeista nuo vieno iki penkių pakaitų, nepriklausomai parinktų iš

(C₁₋₆)alkilo, (C₁₋₆)alkilamino, di(C₁₋₆)alkilamino, (C₁₋₆)alkilkarbamoilo, di(C₁₋₆)alkilkarbamoilo, (C₁₋₆)alkiloksi, (C₁₋₆)alkiloksikarbonilo, (C₁₋₆)alkilsulfinilo, (C₁₋₆)alkilsulfonilo, (C₁₋₆)alkiltio, amino, (C₆₋₁₀)arilsulfonilo, karbamoilo, karboksilo, ciano-grupės, guanidino, halogeno, hidroksilo, merkpto ir ureido grupių; ir

bet kuri aromatinė liekana, turinti R¹⁵ pasirinktinai yra pakeista nuo vieno iki trijų pakaitų, nepriklausomai parinktų iš ciano-grupės, guanidino, halogeno, halogenu-pakeisto (C₁₋₈)alkilo, -R¹⁶, -OR¹⁶, -SR¹⁶, -S(O)R¹⁶, -S(O)₂R¹⁶, -S(O)₂N(R¹³)R¹⁶-, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶ ir -C(O)N(R¹³)R¹⁶, kuriuose R¹³ yra toks, kaip nurodytas aukščiau ir R¹⁶ yra vandenilis, pasirinktinai pakeistas mono-pakeistu(C₁₋₈)alkilu (kuriame pasirinkti pakaitai yra (C₁₋₆)alkilaminas, di(C₁₋₆)alkilaminas, tri(C₁₋₆)alkilamonis, (C₁₋₆)alkilkarbamoilas, di(C₁₋₆)alkilkarbamoilas, (C₁₋₆)alkiloksikarbonilas, (C₁₋₆)alkiloksisulfonilas, amino-grupė, karboksilas, karbamoilas, hidroksilas arba sulfo-grupė), ciklo(C₃₋₆)alkilu, hetero(C₁₋₈)alkilu, hetero(C₅₋₆)arilu, heterociklo(C₃₋₆)alkilu arba fenilu;

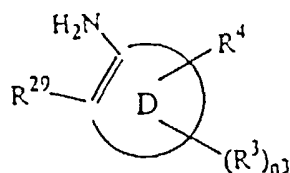
su sąlyga, kad n₁ nėra 0, kai n₂ yra 0 arba R² yra (C₁₋₆)alkilas arba (C₁₋₆)alkiloksi, n₃ yra 0 arba R³ yra (C₁₋₆)alkilas arba (C₁₋₆)alkiloksi ir R⁴ yra vandenilis, (C₁₋₁₀)alkilas arba (C₁₋₁₀)alkiloksi; ir jo N-oksido dariniai, provaistų dariniai, blokuoti dariniai, individualieji izomerai, izomerų mišiniai ir jų farmaciškai priimtinos druskos; gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

(a) 1 formulės junginio:



1

arba jo blokuoto darinio reakciją su 2 formulės junginiu:



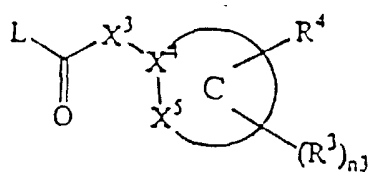
5

2

arba jo blokuotu dariniu, kai L yra paliekanti grupė, D drauge su vinileno liekana, prie kurios ji kondensuota, apima monociklinį arba kondensuotą biciklinį divalentį radikalą, turintį nuo 5 iki 15 žiedinių atomų, kuriuose kiekvienas žiedas turi nuo 5 iki 7 žiedinių atomų, o kiekvienas žiedinis atomas yra heteroatomas, R^{29} yra -OH, -NHR⁶ arba -SH, kai R⁶ yra vandenilis arba grupė, parinkta iš (C₁₋₈)alkilo arba hetero(C₂₋₁₂)alkilo, kai grupė pasirinktinai yra pakeista nuo vieno iki dviejų pakaitų, nepriklausomai parinktų iš (C₁₋₆)alkanoiloksi, (C₁₋₆)alkilamino, di(C₁₋₆)alkilamino, tri(C₁₋₆)alkilamonio, (C₁₋₆)alkilkarbamoilo, di(C₁₋₆)alkilkarbamoilo, (C₁₋₆)alkiloksi, (C₁₋₆)alkiloksikarbonilo, (C₁₋₆)alkiloksisulfonilo, amino, karboksilo, karbamoilo, (C₆₋₁₄)arilo, halogeno, hetero(C₅₋₁₄)arilo, hidroksilo ir sulfo-grupių, o n₁, n₂, n₃, A, B, X¹, X², X³, R¹, R², R³, R⁴ ir R⁶ yra tokie, kaip nurodyti aukščiau, o po to, jeigu reikia, deblokuoja; arba

(b) 3 formulės junginio

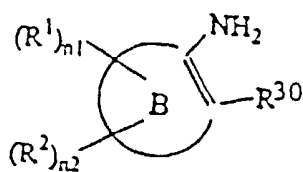
20



25

3

arba jo blokuoto darinio reakciją su 4 formulės junginiu:



30

4

arba jo blokuotu dariniu, kai L yra paliekanti grupė, R^{30} yra -OH, -NHR⁵ arba -SH ir n₁, n₂, n₃, B, C, X³, X⁴, X⁵, R¹, R², R³, R⁴ ir R⁵ yra tokie, kaip nurodyti aukščiau, o po to, jeigu reikia, deblokuoja;

(c) po to pasirinktinai I formulės junginį paverčia į farmaciškai priimtina druską;

(d) po to pasirinktinai I formulės jungino druskos formą paverčia į nedruskos formą;

(e) po to pasirinktinai I formulės jungino neoksiduotą formą paverčia į farmaciškai priimtina N-oksida;

(f) po to pasirinktinai I formulės jungino N-oksido formą paverčia į jo neoksiduotą formą;

(g) po to pasirinktinai I formulės jungino nederivatizuotą formą paverčia į jo farmacinį provaisto darinį; ir

(h) po to pasirinktinai I formulės jungino farmacinį provaisto darinį paverčia į jo nederivatizuotą formą.

20

25

30

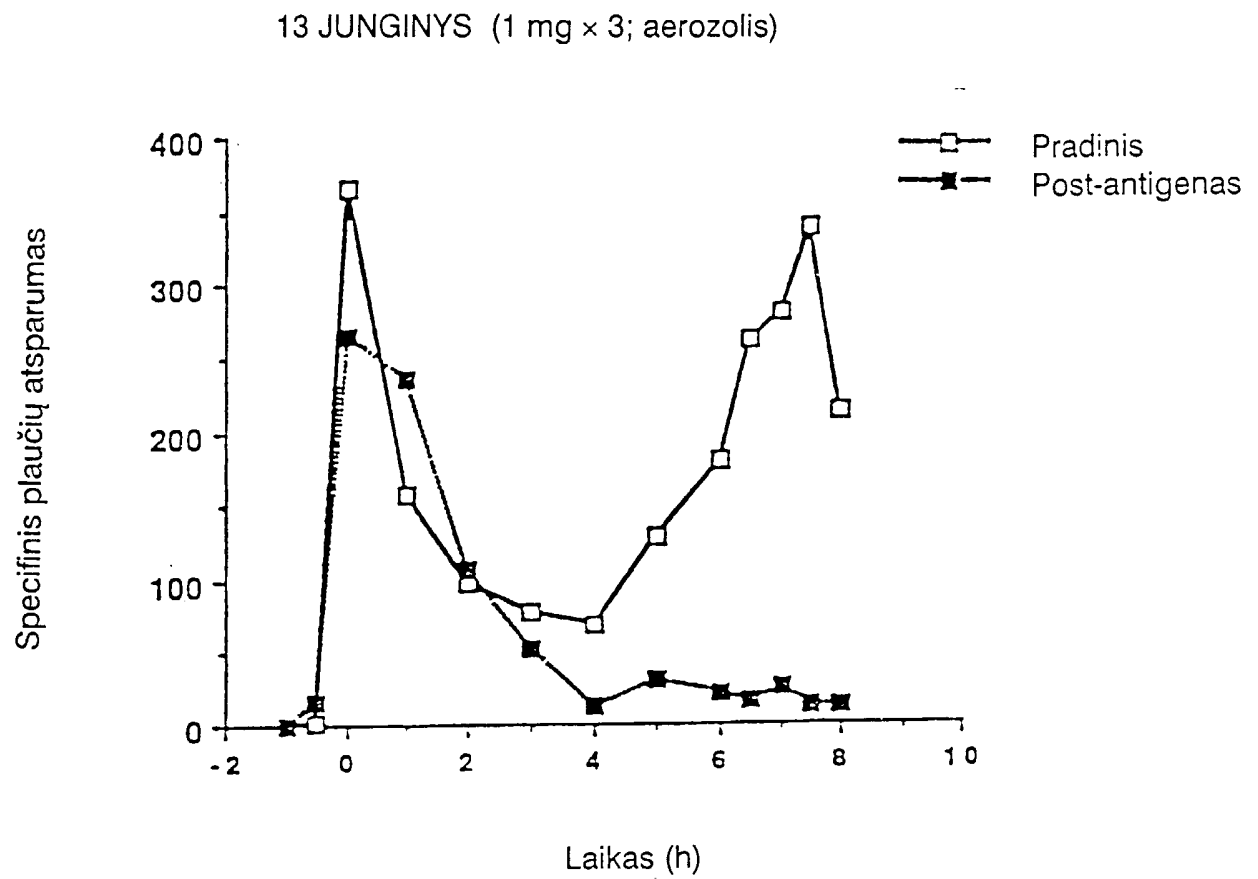


Fig. 1

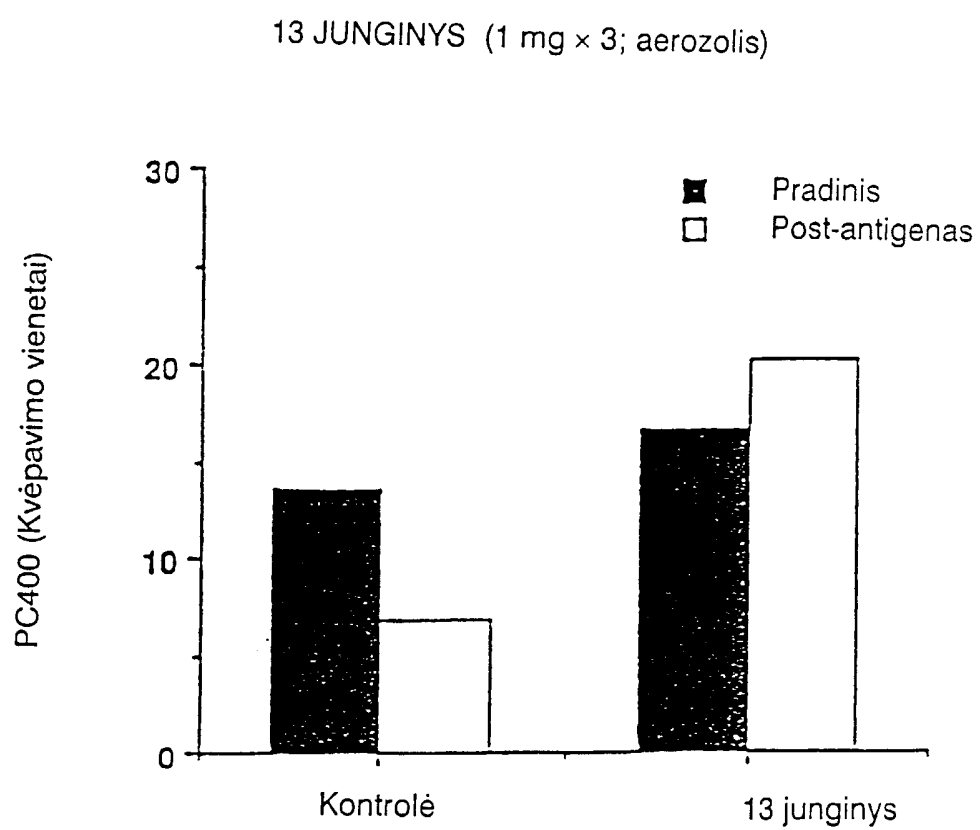


Fig.2